

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

C07D211/32

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97195263.9

[43]公开日 1999 年 6 月 30 日

[11]公开号 CN 1221404A

[22]申请日 97.6.6 [21]申请号 97195263.9

[30]优先权

[32]96.6.7 [33]JP [31]146293/96

[32]96.12.27[33]WO [31]PCT/JP96/03881

[32]96.12.30[33]US [31]08/774,802

[86]国际申请 PCT/JP97/01932 97.6.6

[87]国际公布 WO97/46527 英 97.12.11

[85]进入国家阶段日期 98.12.4

[71]申请人 卫材株式会社

地址 日本东京都

[72]发明人 今井昭生 渡边英明 梶间隆 石滨泰

大塚昭代 田中智英 奈良部幸夫

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所

代理人 陶永良

权利要求书 21 页 说明书 43 页 附图页数 36 页

[54]发明名称 盐酸多奈哌齐的多晶型物及其制备方法

[57]摘要

提供了以四种多晶型物形式的盐酸多奈哌齐、即盐
酸 1-苄基-4-[(5,6-二甲氧基-1-二氢茚酮)-2
-基]甲基-哌啶,该多晶型物在药物用途中对热和潮
湿是稳定的。它们可用工业方法制备。它们是由 X 射
线粉末衍射图案中的峰和在溴化钾中的红外吸收光谱
中的吸收峰来规定的。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 盐酸多奈哌齐, 即盐酸 1-苄基-4-[(5,6-二甲氧基-1-二氢茚酮)-2-基]甲基-哌啶, 以选自由(I)、(II)、(III)和(IV)组成的组的多晶型物形式存在, 每种多晶型物是由粉末 X 射线衍射图案中在如下所示衍射度下因如下以 I/I_0 表示的强度而得到的峰以及在溴化钾中的红外吸收光谱中如下所示以厘米倒数表示的吸收峰来规定的:

(1) 多晶型物(I)

粉末 X 射线衍射图案中的峰为:

衍射角度 (2θ , °)	强度 (I/I_0)
9.94	24
10.60	19
12.66	69
13.12	55
13.66	44
13.86	40
14.92	49
15.26	17
16.08	35
16.86	34
17.50	34

17.58	42
18.42	20
19.28	27
19.80	45
19.94	45
21.22	100
22.00	32
22.54	31
22.98	49
23.60	56
23.78	75
23.92	78
26.46	33
28.02	25
29.50	37.

溴化钾中的红外吸收光谱波数(cm^{-1})为:

463, 502, 563, 589, 604, 701, 750, 759, 799, 860, 922, 947, 972,
 1012, 1038, 1104, 1120, 1128, 1175, 1192, 1218, 1250, 1267, 1316,
 1368, 1410, 1433, 1440, 1455, 1472, 1502, 1591, 1606, 1644, 1684,
 2412, 2530, 2559, 2595, 2620, 2717, 2840, 2858, 2924, 3004, 3074,
 3259, 3373, 3547, 3589 cm^{-1} .

(2) 多晶型物(II)

粉末 X 射线衍射图案中的峰为:

衍射角度 (2θ , °)	强度 (I/I_0)
7.40	8
9.88	100
12.36	13
15.54	40
16.10	38
16.22	38
16.48	35
17.30	17
18.04	20
18.44	17
18.84	19
19.34	19
19.84	47
21.16	24
22.40	19
23.18	33
24.02	22
24.92	25
25.72	27
26.40	18
27.22	14.

溴化钾中的红外吸收光谱波数(cm^{-1})为:

699, 748, 762, 845, 947, 1009, 1035, 1067, 1103, 1118, 1129, 1174,
1193, 1206, 1222, 1247, 1267, 1317, 1365, 1422, 1436, 1456, 1465,
1502, 1592, 1607, 1688, 2412, 2489, 2627, 2846, 2868, 2913, 2928,
3435 cm^{-1} .

(3) 多晶型物(III)

粉末 X 射线衍射图案中的峰为:

衍射角度 (2θ , $^{\circ}$)	强度 (I/I_0)
6.56	30
9.94	8
13.00	17
15.00	47
15.26	14
15.74	6
16.48	35
17.42	4
18.10	21
18.50	56
19.50	17
20.10	32
20.94	21
21.66	100
22.32	25

22.92	17
23.92	19
24.68	17
26.00	44
27.20	23
28.02	29
28.22	40
28.60	13.

溴化钾中的红外吸收光谱波数(cm^{-1})为:

559, 641, 648, 702, 749, 765, 786, 807, 851, 872, 927, 949, 966,
975, 982, 1007, 1034, 1071, 1080, 1111, 1119, 1131, 1177, 1190,
1205, 1217, 1230, 1250, 1265, 1292, 1313, 1367, 1389, 1420, 1438,
1453, 1461, 1470, 1500, 1589, 1605, 1697, 2407, 2419, 2461, 2624,
2641, 2651, 2667, 2837, 2848, 2873, 2924, 2954, 2961, 2993, 3007,
3377, 3433 cm^{-1} .

(4) 多晶型物(IV)

粉末 X 射线衍射图案中的峰为:

衍射角度 ($2\theta, ^\circ$)	强度 (I/I_0)
6.24	15
9.66	12
11.04	22
12.12	24
12.54	67

12.76	61
13.98	27
14.42	15
14.88	11
16.34	12
17.46	100
18.12	25
18.60	32
19.06	15
19.98	74
20.42	41
20.62	34
21.30	48
21.80	63
22.58	78
23.04	46
24.00	32
24.54	49
25.14	90
25.36	99
26.06	34
28.10	41
28.58	39
29.30	31
29.44	28.

溴化钾中的红外吸收光谱波数(cm^{-1})为:

401, 431, 459, 467, 490, 506, 518, 561, 586, 606, 631, 651, 709,
758, 766, 857, 944, 1009, 1041, 1106, 1119, 1132, 1213, 1225,
1265, 1304, 1318, 1429, 1458, 1470, 1500, 1589, 1605, 1630, 1647,
1683, 2562, 2577, 2608, 2634, 2689, 2717, 2836, 2924, 2949, 2989,
3007, 3032, 3061, 3322, 3376, 3422 cm^{-1} .

2.一种如权利要求 1 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(I)的制备方法,该方法包括将盐酸多奈哌齐从甲醇中结晶的步骤。

3.一种如权利要求 1 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(I)的制备方法,该方法包括将盐酸多奈哌齐溶于甲醇和向该溶液中加入二乙醚或异丙醚的步骤。

4.一种如权利要求 1 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(I)的制备方法,该方法包括将盐酸多奈哌齐溶于甲醇和将该溶液加入到二乙醚或异丙醚中的步骤。

5.一种如权利要求 1 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(I)的制备方法,该方法包括将多奈哌齐溶于甲醇和向该溶液中加入盐酸或氯化氢的步骤。

6.一种如权利要求 1 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(I)的制备方法,该方法包括将多奈哌齐溶于乙醇、向该溶液中加入异丙醚和向该混合物中加入盐酸或氯化氢的步骤。

7.一种如权利要求 1 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(I)的制备方法,该方法包括将多奈哌齐溶于乙醇、向该溶液中加入盐酸或氯化氢、向该混合物中加入异丙醚和立即过滤结晶状沉淀的步骤。

8.一种如权利要求 1 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(II)的制备方法,该方法包括将盐酸多奈哌齐溶于乙醇和向该溶液中加入二乙醚或异丙醚的步骤。

9.一种如权利要求 1 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(II)的制备方法,该方法包括将盐酸多奈哌齐溶于乙醇、向该溶液中加入异丙醚、混合物产生沉淀后搅拌 10 至 30 分钟和过滤结晶状沉淀的步骤。

10.一种如权利要求 1 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(II)的制备方法,该方法包括将多奈哌齐与盐酸或氯化氢溶于乙醇和向该溶液中加入二乙醚的步骤。

11.一种如权利要求 1 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(II)的制备方法,该方法包括将多奈哌齐溶于乙醇、向该溶液中加入盐酸或氯化氢和浓缩该混合物的步骤。

12.一种如权利要求 1 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(II)的制备方法,该方法包括将多奈哌齐溶于乙醇、向该溶液中加入盐酸或氯化氢和向该混合物中加入异丙醚的步骤。

13.如权利要求 12 所要求保护的方法,该方法进一步包括在搅拌 10 至 60 分钟后过滤结晶状沉淀。

14.一种如权利要求 1 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(III)的制备方法,该方法包括将盐酸多奈哌齐溶于乙醇和向该溶液中加入二乙醚的步骤。

15.一种如权利要求 1 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(III)的制备方法,该方法包括将盐酸多奈哌齐溶于二氯甲烷和向该溶液中加入正己烷的步骤。

16.一种如权利要求 1 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(III)的制备方法,该方法包括将多奈哌齐溶于丙酮和向该溶液中加入盐酸或氯化氢的步骤。

17.一种如权利要求 1 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(III)的制备方法,该方法包括将多奈哌齐溶于乙酸乙酯和向该溶液中加入盐酸或氯化氢的步骤。

18.一种如权利要求 1 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(III)的制备方法,该方法包括将多奈哌齐溶于乙醇、向该溶液中加入盐酸或氯化氢和向该混合物中加入一种选自二乙醚、异丙醚与正己烷的溶剂的步骤。

19.如权利要求 18 所要求保护的方法,其中该溶剂为异丙醚,在产生结晶状沉淀后一或多个小时内过滤该结晶状沉淀。

20.一种如权利要求 1 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(III)的制备方

法, 该方法包括加热如权利要求 1 定义的多晶型物(I)或(II)的步骤。

21. 一种如权利要求 1 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(IV)的制备方法, 该方法包括湿润如权利要求 1 定义的多晶型物(II)的步骤。

22. 一种伴有乙酰胆碱酯酶活性的疾病的治疗方法, 该方法是通过对患者给以一种药理学上有效量的如权利要求 1 定义的多晶型物形式的盐酸多奈哌齐, 用来抑制乙酰胆碱酯酶活性。

23. 如权利要求 22 所要求保护的方法, 其中该疾病为老年性痴呆。

24. 如权利要求 22 所要求保护的方法, 其中该疾病为阿尔茨海默型老年性痴呆。

25. 一种治疗组合物, 该组合物含有一种药理学上有效量的如权利要求 1 定义的多晶型物形式的盐酸多奈哌齐和一种药理学上可接受的载体。

26. 如权利要求 1 所要求保护的盐酸多奈哌齐, 是以多晶型物(I)的形式存在。

27. 如权利要求 1 所要求保护的盐酸多奈哌齐, 是以多晶型物(II)的形式存在。

28. 如权利要求 1 所要求保护的盐酸多奈哌齐, 是以多晶型物(III)的形式存在。

29. 如权利要求 1 所要求保护的盐酸多奈哌齐, 是以多晶型物(IV)的形式存在。

30. 盐酸多奈哌齐, 即盐酸 1-苄基-4-[(5,6-二甲氧基-1-二氢茚酮)-2-基]甲基-哌啶, 以选自由(I)、(II)、(III)、(IV)和(V)组成的组的多晶型物形式存在, 每种多晶型物是由粉末 X 射线衍射图案中在如下所示衍射度下以如下以 I/I_0 表示的强度而得到的峰以及在溴化钾中的红外吸收光谱中如下所示以厘米倒数表示的吸收峰来规定的:

(1) 多晶型物(I)

粉末 X 射线衍射图案中的峰为:

衍射角度 (2θ , °)	强度 (I/I_0)
9.82	13
10.48	18
12.52	93
13.02	69
13.52	34
13.74	37
14.78	31
16.00	45
16.76	37
17.46	34
19.18	26
19.66	32
21.04	100
21.16	82
22.92	52
23.82	72
24.14	32.

溴化钾中的红外吸收光谱波数(cm^{-1})为:

562.7, 603.2, 700.4, 749.6, 798.1, 859.2, 896.0, 921.3, 946.3,
971.8, 1038.0, 1119.3, 1216.8, 1266.0, 1315.4, 1367.7, 1454.1,

1501.5, 1537.8, 1555.9, 1590.7, 1643.7, 1681.9, 2350.9, 2534.0,
2922.1, 3381.8, 3585.2 cm^{-1} .

(2) 多晶型物(II)

粉末 X 射线衍射图案中的峰为:

衍射角度 (2θ , °)	强度 (I/I_0)
10.10	76
12.64	14
15.74	85
15.82	86
16.20	100
16.46	87
17.40	50
17.50	48
17.88	31
18.36	28
18.58	51
18.66	46
19.48	42
20.18	81
20.80	36
22.26	45
23.38	86
23.52	59

24.06	34
24.32	55
25.14	44
25.44	50
25.72	39
25.96	35
26.14	25
28.06	25
28.20	34
28.38	34.

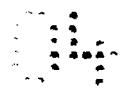
溴化钾中的红外吸收光谱波数(cm^{-1})为:

560.1, 698.9, 749.1, 846.2, 947.6, 1036.1, 1119.3, 1222.7,
1266.4, 1318.7, 1364.1, 1458.3, 1500.9, 1522.3, 1534.0, 1542.6,
1560.2, 1570.3, 1592.0, 1637.0, 1647.9, 1654.4, 1689.5, 1718.3,
1734.7, 1751.7, 1773.9, 1793.8, 1830.7, 1846.0, 1870.1, 2345.1,
2489.9, 2927.9, 3448.1 cm^{-1} .

(3) 多晶型物(III)

粉末 X 射线衍射图案中的峰为:

衍射角度 (2θ , °)	强度 (I/I_0)
6.48	21
9.84	7
12.96	19



14.94	45
15.20	13
16.44	31
18.04	20
18.46	55
19.44	17
20.02	30
20.86	20
21.02	13
21.58	100
22.22	23
22.90	15
23.92	13
24.64	15
25.92	40
26.18	17
27.14	21
28.14	37
28.56	11
29.94	12.

溴化钾中的红外吸收光谱波数(cm^{-1})为:

558.3, 641.1, 702.4, 748.5, 765.0, 786.1, 807.3, 850.8, 872.0,
926.8, 974.9, 1034.1, 1071.5, 1111.6, 1190.1, 1216.6, 1265.4,
1291.9, 1312.9, 1364.4, 1420.2, 1438.1, 1458.8, 1499.1, 1522.2,
1542.6, 1560.1, 1570.2, 1589.1, 1638.8, 1647.8, 1654.3, 1697.3,
1718.1, 1734.5, 1751.4, 1773.7, 1793.5, 1845.8, 2345.3, 2461.6,
2924.2, 3447.9 cm^{-1} .

(4) 多晶型物(IV)

粉末 X 射线衍射图案中的峰为:

衍射角度 (2θ , $^\circ$)	强度 (I/I_0)
9.64	11
10.92	11
12.46	63
12.72	17
13.86	27
14.42	12
17.36	100
18.54	39
19.90	37
21.18	35
21.74	39
22.48	60
22.96	36
24.10	17
25.28	70
28.00	27
28.50	27.

溴化钾中的红外吸收光谱波数(cm^{-1})为:

561.5, 709.0, 766.2, 786.3, 804.9, 857.0, 944.3, 979.3, 1041.5,
1118.7, 1264.6, 1318.7, 1364.1, 1458.1, 1499.2, 1542.5, 1560.1,
1588.1, 1636.6, 1647.8, 1654.3, 1684.3, 1718.2, 1734.4, 1751.4,
1773.7, 1793.5, 1830.5, 1845.8, 1870.1, 2344.8, 2369.3, 2719.2,
2922.9, 3324.0 cm^{-1} .

(5) 多晶型物(V)

衍射角度 (2θ , °)	强度 (I/I_0)
6.58	7
6.86	27
10.12	32
12.54	33
12.90	43
13.64	64
15.58	27
17.22	69
18.44	72
18.96	19
19.30	25
19.64	19
19.74	25
20.30	19

20.46	17
21.10	15
21.96	100
22.24	32
24.22	63
24.66	96
25.36	60
26.14	15
26.82	44
27.52	24
27.96	15
28.20	49
29.58	13
29.66	17
29.76	17.

溴化钾中的红外吸收光谱波数(cm^{-1})为:

506.5, 559.7, 594.4, 698.0, 740.8, 805.1, 861.9, 948.5, 972.1,
 1039.9, 1120.8, 1220.7, 1264.8, 1314.6, 1364.1, 1458.0, 1499.5,
 1542.5, 1560.2, 1592.1, 1692.9, 2500.1, 2924.2, 2998.9, 3422.1
 cm^{-1} .

31.一种如权利要求 30 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(I)的制备方法,该方法包括在低于 10℃下将盐酸多奈哌齐从甲醇中结晶的步骤。

32.一种如权利要求 30 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(I)的制备方法,该方法包括将多奈哌齐溶于甲醇、向该溶液中加入盐酸或氯化氢和向该溶液中加入叔丁基甲基醚、二异丙醚或乙酸乙酯的步骤。

33.一种如权利要求 30 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(I)的制备方法,该方法包括将多奈哌齐溶于乙醇、向该溶液中加入盐酸或氯化氢的步骤。

34.一种如权利要求 30 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(I)的制备方法,该方法包括将多奈哌齐溶于小于 6 倍体积的四氢呋喃和向该溶液中加入盐酸或氯化氢的步骤。

35.一种如权利要求 30 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(I)的制备方法,该方法包括将多奈哌齐溶于乙腈、向该溶液中加入盐酸或氯化氢的步骤。

36.一种如权利要求 30 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(I)的制备方法,该方法包括将盐酸多奈哌齐溶于甲醇、在开始析出结晶后向该溶液中加入叔丁基甲基醚。

37.一种如权利要求 30 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(I)的制备方法,该方法包括将盐酸多奈哌齐溶于甲醇、向该溶液中加入乙酸乙酯的步骤。

38.一种如权利要求 30 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(I)的制备方法,该方法包括将盐酸多奈哌齐溶于甲醇、向该溶液中加入正己烷的步骤。

39.一种如权利要求 30 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(I)的制备方法,该方法包括将盐酸多奈哌齐从乙醇中结晶的步骤。

40.一种如权利要求 30 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(I)的制备方法,该方法包括将盐酸多奈哌齐溶于乙醇和在低于 10℃下向该溶液中加入叔丁基甲基醚的步骤。

41.一种如权利要求 30 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(II)的制备方

法,该方法包括将多奈哌齐溶于乙醇、向该溶液中加入盐酸或氯化氢和继续加入叔丁基甲基醚的步骤。

42.一种如权利要求 30 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(II)的制备方法,该方法包括将多奈哌齐溶于异丙醇或二氯甲烷和向该溶液中加入盐酸或氯化氢的步骤。

43.一种如权利要求 30 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(II)的制备方法,该方法包括将多奈哌齐溶于丙酮、向该溶液中加入盐酸或氯化氢和在析出结晶后 30 分钟内过滤结晶状沉淀的步骤。

44.一种如权利要求 30 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(II)的制备方法,该方法包括将盐酸多奈哌齐溶于乙醇和在 10 至 30 °C 的温度范围内向该溶液中加入叔丁基甲基醚的步骤。

45.一种如权利要求 30 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(II)的制备方法,该方法包括将盐酸多奈哌齐溶于乙醇和向该溶液中加入二异丙醚的步骤。

46.一种如权利要求 30 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(II)的制备方法,该方法包括将盐酸多奈哌齐溶于二氯甲烷和向该溶液中加入叔丁基甲基醚的步骤。

47.一种如权利要求 30 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(II)的制备方法,该方法包括干燥盐酸多奈哌齐多晶型物(I)或无定形物的步骤。

48.一种如权利要求 30 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(III)的制备方法,该方法包括将多奈哌齐溶于甲醇、向该溶液中加入盐酸或氯化氢和继续加入丙酮的步骤。

49.一种如权利要求 30 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(III)的制备方法,该方法包括将多奈哌齐溶于乙醇、向该溶液中加入盐酸或氯化氢和向该溶液中加入叔丁基甲基醚的步骤。

50.一种如权利要求 30 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(III)的制备方法,该方法包括将多奈哌齐溶于乙腈和向该溶液中加入盐酸或氯化氢的步骤。

51.一种如权利要求 30 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(III)的制备方

法,该方法包括将多奈哌齐溶于大于6倍体积的四氢呋喃和向该溶液中加入盐酸或氯化氢的步骤。

52.一种如权利要求30定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(III)的制备方法,该方法包括将多奈哌齐溶于丙酮与水的混合物和向该溶液中加入盐酸或氯化氢的步骤。

53.一种如权利要求30定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(III)的制备方法,该方法包括将多奈哌齐溶于N,N-二甲基甲酰胺和向该溶液中加入盐酸或氯化氢的步骤。

54.一种如权利要求30定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(III)的制备方法,该方法包括将多奈哌齐溶于二甲基亚砷、向该溶液中加入盐酸或氯化氢和加入叔丁基甲基醚的步骤。

55.一种如权利要求30定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(III)的制备方法,该方法包括将多奈哌齐溶于甲苯、向该溶液中加入盐酸或氯化氢的步骤。

56.一种如权利要求30定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(III)的制备方法,该方法包括在不低于10℃的温度下将盐酸多奈哌齐从甲醇中结晶的步骤。

57.一种如权利要求30定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(III)的制备方法,该方法包括将盐酸多奈哌齐溶于甲醇和向该均相溶液中加入叔丁基甲基醚的步骤。

58.一种如权利要求30定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(III)的制备方法,该方法包括将盐酸多奈哌齐溶于甲醇和向该溶液中加入乙腈的步骤。

59.一种如权利要求30定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(III)的制备方法,该方法包括将盐酸多奈哌齐溶于乙醇和在高于30℃的温度下向该溶液中加入叔丁基甲基醚的步骤。

60.一种如权利要求30定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(III)的制备方法,该方法包括将盐酸多奈哌齐从异丙醇中结晶的步骤。

61.一种如权利要求30定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(III)的制备方

法, 该方法包括将盐酸多奈哌齐溶于 N,N-二甲基甲酰胺和向该溶液中加入叔丁基甲基醚的步骤。

62. 一种如权利要求 30 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(III)的制备方法, 该方法包括将盐酸多奈哌齐溶于二甲基亚砷和加入叔丁基甲基醚的步骤。

63. 一种如权利要求 30 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(III)的制备方法, 该方法包括将盐酸多奈哌齐的多晶型物(I)在溶剂中转化的步骤。

64. 一种如权利要求 30 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(III)的制备方法, 该方法包括将盐酸多奈哌齐的多晶型物(II)在溶剂中转化的步骤。

65. 一种如权利要求 30 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(III)的制备方法, 该方法包括将盐酸多奈哌齐的多晶型物(IV)在溶剂中转化的步骤。

66. 一种如权利要求 30 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(III)的制备方法, 该方法包括将盐酸多奈哌齐的多晶型物(V)在溶剂中转化的步骤。

67. 一种如权利要求 30 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(III)的制备方法, 该方法包括将盐酸多奈哌齐的无定形物在溶剂中转化的步骤。

68. 如权利要求 63 至 67 所要求保护的方法, 其中该溶剂选自甲醇、乙醇、乙酸乙酯或丙酮。

69. 一种如权利要求 30 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(IV)的制备方法, 该方法包括湿润如权利要求 30 定义的多晶型物(II)的步骤。

70. 一种如权利要求 30 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(IV)的制备方法, 该方法包括将多奈哌齐溶于含有或不含四氢呋喃的水和向该溶液中加入盐酸或氯化氢的步骤。

71. 一种如权利要求 30 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(IV)的制备方法, 该方法包括将多奈哌齐溶于盐酸和向该溶液中加入四氢呋喃的步骤。

72. 一种如权利要求 30 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(IV)的制备方法, 该方法包括将多奈哌齐溶于甲苯和向该溶液中加入盐酸的步骤。

73. 一种如权利要求 30 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(IV)的制备方法, 该方法包括将多奈哌齐溶于正己烷和向该溶液中加入盐酸的步骤。

74.一种如权利要求 30 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(IV)的制备方法,该方法包括将多奈哌齐在甲醇与盐酸的混合物中结晶的步骤。

75.一种如权利要求 30 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(IV)的制备方法,该方法包括将盐酸多奈哌齐从水中结晶的步骤。

76.一种如权利要求 30 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(IV)的制备方法,该方法包括湿润盐酸多奈哌齐的无定形物的步骤。

77.一种如权利要求 30 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(IV)的制备方法,该方法包括湿润盐酸多奈哌齐的多晶型物(II)的步骤。

78.一种如权利要求 30 定义的盐酸多奈哌齐多晶型物(V)的制备方法,该方法包括干燥盐酸多奈哌齐的多晶型物(IV)的步骤。

79.一种伴有乙酰胆碱酯酶活性的疾病的治疗方法,该方法是通过对人类患者给以一种药理学上有效量的如权利要求 30 定义的多晶型物形式的盐酸多奈哌齐,用来抑制乙酰胆碱酯酶活性。

80.如权利要求 30 所要求保护的方法,其中该疾病为老年性痴呆。

81.如权利要求 30 所要求保护的方法,其中该疾病为阿尔茨海默型老年性痴呆。

82.一种治疗组合物,该组合物含有一种药理学上有效量的如权利要求 30 定义的多晶型物形式的盐酸多奈哌齐和一种药理学上可接受的载体。

83.如权利要求 30 所要求保护的盐酸多奈哌齐,是以多晶型物(I)的形式存在。

84.如权利要求 30 所要求保护的盐酸多奈哌齐,是以多晶型物(II)的形式存在。

85.如权利要求 30 所要求保护的盐酸多奈哌齐,是以多晶型物(III)的形式存在。

86.如权利要求 30 所要求保护的盐酸多奈哌齐,是以多晶型物(IV)的形式存在。

87.如权利要求 30 所要求保护的盐酸多奈哌齐,是以多晶型物(V)的形式存在。

说明书

盐酸多奈哌齐的多晶型物及其制备方法

发明领域

本发明涉及盐酸多奈哌齐(Donepezil)、即盐酸 1-苄基-4-[(5,6-二甲氧基-1-二氢茚酮)-2-基]甲基-哌啶的稳定的多晶型物及其工业制备方法, 该盐酸盐公开在 US-A 4,895,841 或 EP-A 296560 的实施例 4 中, 该多晶型物作为药物具有突出的功效。

发明背景

盐酸多奈哌齐显示有乙酰胆碱酯酶抑制剂作用, 用于治疗各种老年性痴呆, 特别是用于预防、治疗和改善阿尔茨海默病。盐酸多奈哌齐通常为口服给药, 在给药前为销售和贮藏可能要放置一段时间。由于所治疗疾病的性质, 最多还要在患者家中存放大约一个月。在贮藏期间, 该药物(大批化学药品)耐热和耐湿的稳定性是非常重要的。因此需要更加稳定的盐酸多奈哌齐药物。不过已知尚无盐酸多奈哌齐的多晶型物存在。还没有找到足够稳定的盐酸多奈哌齐药物。

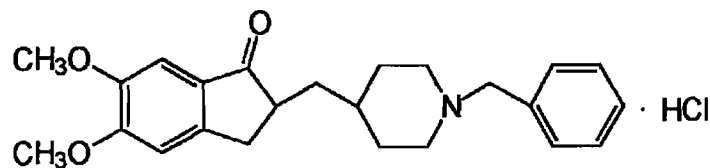
先有技术

US-A 4,895,841 在实施例 4 中公开了将盐酸多奈哌齐的粗产物混合物从乙醇/异丙醚中重结晶, 可得到纯净的盐酸多奈哌齐。如果有盐酸多奈哌齐的长期更稳定的结晶形式, 对销售和贮藏来说更有实际意义。

发明概述

考虑到上述问题, 本发明人进行了广泛研究。结果发现, 能够制得盐酸多奈哌齐的新型(I)至(IV)和(V)的多晶型物, 且具有优异的稳定性, 从而确立了本发明。本发明提供了五种形式或种类的新颖的盐酸多奈哌齐多晶型物及其工业上具有优异效果的制备方法。

具体来说,本发明涉及由下列化学结构代表的五种盐酸多奈哌齐的多晶型物,该多晶型物是由粉末 X 射线衍射图案和溴化钾中的红外吸收光谱中出现的峰来规定的。



(X 射线衍射图案的测量方法和条件)

(1) 测量方法

按照下列条件, 测量每 100mg 样品的 X 射线衍射图案。

(2) 测量条件

靶	:	Cu
滤片	:	单色
电压	:	40KV
电流	:	20mA
狭缝	:	DS 1, RS 0.15, SS 1
扫描速度	:	度/分
范围	:	5-30
采样步长	:	0.02 度

(红外吸收的测量方法和条件)

按照日本药局方记载的一般方法测量溴化钾中的红外吸收光谱。

(1) 多晶型物(I)

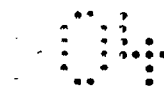
粉末 X 射线衍射图案中的峰为:

衍射角度 (2θ , °)	强度 (I/I_0)
9.94	24
10.60	19
12.66	69
13.12	55
13.66	44
13.86	40
14.92	49
15.26	17
16.08	35
16.86	34
17.50	34
17.58	42
18.42	20
19.28	27
19.80	45
19.94	45
21.22	100
22.00	32
22.54	31
22.98	49
23.60	56

23.78	75
23.92	78
26.46	33
28.02	25
29.50	37.

溴化钾中的红外吸收光谱波数(cm^{-1})为:

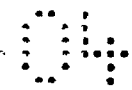
463, 502, 563, 589, 604, 701, 750, 759, 799, 860, 922, 947, 972,
 1012, 1038, 1104, 1120, 1128, 1175, 1192, 1218, 1250, 1267, 1316,
 1368, 1410, 1433, 1440, 1455, 1472, 1502, 1591, 1606, 1644, 1684,
 2412, 2530, 2559, 2595, 2620, 2717, 2840, 2858, 2924, 3004, 3074,
 3259, 3373, 3547, 3589 cm^{-1} .



(2) 多晶型物(II)

粉末 X 射线衍射图案中的峰为:

衍射角度 (2θ , °)	强度 (I/I_0)
7.40	8
9.88	100
12.36	13
15.54	40
16.10	38
16.22	38
16.48	35
17.30	17
18.04	20
18.44	17
18.84	19
19.34	19
19.84	47
21.16	24
22.40	19
23.18	33
24.02	22
24.92	25
25.72	27
26.40	18
27.22	14.



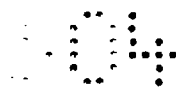
溴化钾中的红外吸收光谱波数(cm^{-1})为:

699, 748, 762, 845, 947, 1009, 1035, 1067, 1103, 1118, 1129, 1174,
1193, 1206, 1222, 1247, 1267, 1317, 1365, 1422, 1436, 1456, 1465,
1502, 1592, 1607, 1688, 2412, 2489, 2627, 2846, 2868, 2913, 2928,
3435 cm^{-1} .

(3) 多晶型物(III)

粉末 X 射线衍射图案中的峰为:

衍射角度 (2θ , $^\circ$)	强度 (I/I_0)
6.56	30
9.94	8
13.00	17
15.00	47
15.26	14
15.74	6
16.48	35
17.42	4
18.10	21
18.50	56
19.50	17
20.10	32
20.94	21
21.66	100
22.32	25



22.92	17
23.92	19
24.68	17
26.00	44
27.20	23
28.02	29
28.22	40
28.60	13.

溴化钾中的红外吸收光谱波数(cm^{-1})为:

559, 641, 648, 702, 749, 765, 786, 807, 851, 872, 927, 949, 966,
975, 982, 1007, 1034, 1071, 1080, 1111, 1119, 1131, 1177, 1190,
1205, 1217, 1230, 1250, 1265, 1292, 1313, 1367, 1389, 1420, 1438,
1453, 1461, 1470, 1500, 1589, 1605, 1697, 2407, 2419, 2461, 2624,
2641, 2651, 2667, 2837, 2848, 2873, 2924, 2954, 2961, 2993, 3007,
3377, 3433 cm^{-1} .

(4) 多晶型物(IV)

粉末 X 射线衍射图案中的峰为:

衍射角度 (2θ , $^\circ$)	强度 (I/I_0)
6.24	15
9.66	12
11.04	22
12.12	24



12.54	67
12.76	61
13.98	27
14.42	15
14.88	11
16.34	12
17.46	100
18.12	25
18.60	32
19.06	15
19.98	74
20.42	41
20.62	34
21.30	48
21.80	63
22.58	78
23.04	46
24.00	32
24.54	49
25.14	90
25.36	99
26.06	34
28.10	41
28.58	39
29.30	31

溴化钾中的红外吸收光谱波数(cm^{-1})为:

401, 431, 459, 467, 490, 506, 518, 561, 586, 606, 631, 651, 709,
758, 766, 857, 944, 1009, 1041, 1106, 1119, 1132, 1213, 1225,
1265, 1304, 1318, 1429, 1458, 1470, 1500, 1589, 1605, 1630, 1647,
1683, 2562, 2577, 2608, 2634, 2689, 2717, 2836, 2924, 2949, 2989,
3007, 3032, 3061, 3322, 3376, 3422 cm^{-1} .

多晶型物(I)至(V)的附加分析数据如下。

(1) 多晶型物(I)

粉末 X 射线衍射图案中的峰为:

衍射角度 (2θ , °)	强度 (I/I_0)
9.82	13
10.48	18
12.52	93
13.02	69
13.52	34
13.74	37
14.78	31
16.00	45
16.76	37
17.46	34
19.18	26
19.66	32
21.04	100
21.16	82
22.92	52
23.82	72
24.14	32.

溴化钾中的红外吸收光谱波数(cm^{-1})为:

562.7, 603.2, 700.4, 749.6, 798.1, 859.2, 896.0, 921.3, 946.3,
971.8, 1038.0, 1119.3, 1216.8, 1266.0, 1315.4, 1367.7, 1454.1,
1501.5, 1537.8, 1555.9, 1590.7, 1643.7, 1681.9, 2350.9, 2534.0,
2922.1, 3381.8, 3585.2 cm^{-1} .

(2) 多晶型物(II)

粉末 X 射线衍射图案中的峰为:

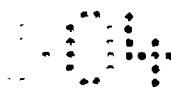
衍射角度 (2θ , °)	强度 (I/I_0)
10.10	76
12.64	14
15.74	85
15.82	86
16.20	100
16.46	87
17.40	50
17.50	48
17.88	31
18.36	28
18.58	51
18.66	46
19.48	42
20.18	81
20.80	36
22.26	45
23.38	86
23.52	59
24.06	34
24.32	55



25.14	44
25.44	50
25.72	39
25.96	35
26.14	25
28.06	25
28.20	34
28.38	34.

溴化钾中的红外吸收光谱波数(cm^{-1})为:

560.1, 698.9, 749.1, 846.2, 947.6, 1036.1, 1119.3, 1222.7,
1266.4, 1318.7, 1364.1, 1458.3, 1500.9, 1522.3, 1534.0, 1542.6,
1560.2, 1570.3, 1592.0, 1637.0, 1647.9, 1654.4, 1689.5, 1718.3,
1734.7, 1751.7, 1773.9, 1793.8, 1830.7, 1846.0, 1870.1, 2345.1,
2489.9, 2927.9, 3448.1 cm^{-1} .



(3) 多晶型物(III)

粉末 X 射线衍射图案中的峰为:

衍射角度 (2θ , °)	强度 (I/I_0)
6.48	21
9.84	7
12.96	19
14.94	45
15.20	13
16.44	31
18.04	20
18.46	55
19.44	17
20.02	30
20.86	20
21.02	13
21.58	100
22.22	23
22.90	15
23.92	13
24.64	15
25.92	40
26.18	17
27.14	21
28.14	37
28.56	11
29.94	12.



溴化钾中的红外吸收光谱波数(cm^{-1})为:

558.3, 641.1, 702.4, 748.5, 765.0, 786.1, 807.3, 850.8, 872.0,
926.8, 974.9, 1034.1, 1071.5, 1111.6, 1190.1, 1216.6, 1265.4,
1291.9, 1312.9, 1364.4, 1420.2, 1438.1, 1458.8, 1499.1, 1522.2,
1542.6, 1560.1, 1570.2, 1589.1, 1638.8, 1647.8, 1654.3, 1697.3,
1718.1, 1734.5, 1751.4, 1773.7, 1793.5, 1845.8, 2345.3, 2461.6,
2924.2, 3447.9 cm^{-1} .

(4) 多晶型物(IV)

粉末 X 射线衍射图案中的峰为:

衍射角度 (2θ , $^\circ$)	强度 (I/I_0)
9.64	11
10.92	11
12.46	63
12.72	17
13.86	27
14.42	12
17.36	100
18.54	39
19.90	37
21.18	35
21.74	39
22.48	60
22.96	36
24.10	17
25.28	70
28.00	27

溴化钾中的红外吸收光谱波数(cm^{-1})为:

561.5, 709.0, 766.2, 786.3, 804.9, 857.0, 944.3, 979.3, 1041.5,
1118.7, 1264.6, 1318.7, 1364.1, 1458.1, 1499.2, 1542.5, 1560.1,
1588.1, 1636.6, 1647.8, 1654.3, 1684.3, 1718.2, 1734.4, 1751.4,
1773.7, 1793.5, 1830.5, 1845.8, 1870.1, 2344.8, 2369.3, 2719.2,
2922.9, 3324.0 cm^{-1} .

(5) 多晶型物(V)

衍射角度 (2θ , $^{\circ}$)	强度 (I/I_0)
6.58	7
6.86	27
10.12	32
12.54	33
12.90	43
13.64	64
15.58	27
17.22	69
18.44	72
18.96	19
19.30	25
19.64	19
19.74	25
20.30	19

20.46	17
21.10	15
21.96	100
22.24	32
24.22	63
24.66	96
25.36	60
26.14	15
26.82	44
27.52	24
27.96	15
28.20	49
29.58	13
29.66	17
29.76	17.

溴化钾中的红外吸收光谱波数(cm^{-1})为:

506.5, 559.7, 594.4, 698.0, 740.8, 805.1, 861.9, 948.5, 972.1,
1039.9, 1120.8, 1220.7, 1264.8, 1314.6, 1364.1, 1458.0, 1499.5,
1542.5, 1560.2, 1592.1, 1692.9, 2500.1, 2924.2, 2998.9, 3422.1
 cm^{-1} .

本发明中公开的新颖的多晶型物(I)至(V)的熔点与 US-A-4,895,841 实施例 4 的熔点是不同的。

US-P-4,895,841 中的熔点为 211-212 $^{\circ}\text{C}$ (分解),

多晶型物(I)的熔点: 225-226 $^{\circ}\text{C}$ (分解),

多晶型物(II)的熔点: 224-226 $^{\circ}\text{C}$ (分解),

多晶型物(III)的熔点: 229-231 $^{\circ}\text{C}$ (分解),

多晶型物(IV)的熔点: 226-228 $^{\circ}\text{C}$ (分解),

多晶型物(V)的熔点: 218-220 °C (分解),

(无定形的熔点: 220-222 °C (分解))

而且, 本发明多晶型物按照下列条件测得的热重分析与差热分析(TG-DTA)图案和先有技术相比也是不同的。因此引起注意的是其晶形完全不同于先有技术。

(热重分析与差热分析(TG-DTA)方法和条件)

取约 3 至 6mg 样品, 按照下列条件进行热分析。

对照	:	空白
扫描速度	:	5 °C/分
进样	:	0.7 秒
上限	:	300 °C
下限	:	室温

以下为制备该新颖的多晶型物的详细方法。在这些方法中, “多奈哌齐”指盐酸多奈哌齐的游离碱, 即 1-苄基-4-[(5,6-二甲氧基-1-二氢茚酮)-2-基]甲基-哌啶。

(1) 多晶型物(I)的制备方法为:

(1-1) 盐酸多奈哌齐从甲醇重结晶,

(1-2) 将盐酸多奈哌齐溶于甲醇, 然后加入二乙醚或二异丙醚,

(1-3) 将多奈哌齐溶于甲醇, 然后加入盐酸或氯化氢,

(1-4) 将多奈哌齐溶于乙醇, 然后连续加入二异丙醚、和盐酸或氯化氢; 或者

(1-5) 将多奈哌齐溶于乙醇, 然后连续加入盐酸或氯化氢、和二异丙醚, 然后在结晶析出后立即过滤。

方法(1-5)是优选的。实施例 7 对该方法进行了说明。

(2) 多晶型物(II)的制备方法为:

(2-1) 将盐酸多奈哌齐溶于乙醇, 然后加入二乙醚或二异丙醚,

(2-2) 将盐酸多奈哌齐溶于乙醇, 然后加入二异丙醚, 然后在结晶析出 10 至 30 分钟后过滤,

(2-3) 将多奈哌齐和盐酸或氯化氢溶于乙醇, 然后加入二乙醚,

(2-4) 将多奈哌齐溶于乙醇, 然后加入盐酸或氯化氢, 然后浓缩,

(2-5) 将多奈哌齐溶于乙醇, 然后连续加入盐酸或氯化氢、和二异丙醚; 或者

(2-6) 将多奈哌齐溶于乙醇, 然后连续加入盐酸或氯化氢、和二异丙醚, 然后在结晶析出 10 至 60 分钟、优选为 10 至 30 分钟后过滤。

方法 (2-6) 是优选的。实施例 14 对该方法进行了说明。

(3) 多晶型物(III)的制备方法为:

(3-1) 将盐酸多奈哌齐溶于乙醇, 然后加入二乙醚,

(3-2) 将盐酸多奈哌齐溶于二氯甲烷, 然后加入正己烷,

(3-3) 将多奈哌齐溶于丙酮, 然后加入盐酸或氯化氢,

(3-4) 将多奈哌齐溶于乙酸乙酯, 然后加入盐酸或氯化氢,

(3-5) 将多奈哌齐溶于乙醇, 然后加入盐酸或氯化氢, 然后加入至少一种选自二乙醚、二异丙醚和正己烷的溶剂,

(3-6) 按照方法 (3-5), 其中所选择的溶剂为二异丙醚, 在结晶析出 1 小时、优选为 2 小时、更优选为 6 小时后过滤; 或者

(3-7) 加热多晶型物(I)或(II)。

方法 (3-5) 和 (3-6) 是优选的。实施例 23 和 18 分别对该方法进行了说明。

(4) 多晶型物(IV)的制备方法为:

(4-1) 湿润多晶型物(II)。

实施例 24 对方法 (4-1) 进行了说明。

上述方法 (1-5)、(2-6) 和 (3-6) 包括将多奈哌齐溶于乙醇, 然后加入盐酸或氯化氢, 然后加入二异丙醚。这些方法的任何一种通过控制从重结晶到过滤所析出的结晶之间的时间间隔, 都能制得多晶型物(I)、(II)或(III)。这些时间间隔可因重结晶条件而异, 例如温度、搅拌速率和溶剂体积。通常采用下列措施。

(1) 结晶析出后立即过滤, 得到多晶型物(I)。

(2) 结晶析出 10 至 60 分钟、优选为 10 至 30 分钟后过滤, 得到多晶型物(II)。

(3) 结晶析出 1 小时、优选为 2 小时、更优选为 6 小时后过滤，得到多晶型物(III)。

更详细的新颖多晶型物的制备方法如下所述。

(1) 多晶型物(I)的制备方法为：

(1-6) 将多奈哌齐溶于甲醇，然后加入盐酸或氯化氢，

(1-7) 将多奈哌齐溶于甲醇，然后连续加入盐酸或氯化氢和叔丁基甲基醚、二异丙醚或乙酸乙酯，

(1-8) 将多奈哌齐溶于乙醇、四氢呋喃或乙腈，然后加入盐酸或氯化氢，

(1-9) 将盐酸多奈哌齐溶于甲醇，然后加入叔丁基甲基醚、乙酸乙酯或正己烷，

(1-10) 盐酸多奈哌齐从乙醇重结晶；或者

(1-11) 将盐酸多奈哌齐溶于乙醇，然后加入叔丁基甲基醚。

方法(1-7)是优选的。实施例 30、31 和 32 对该方法进行了说明。

方法(1-9)也是优选的。实施例 39、40 和 41 对该方法进行了说明。

(2) 多晶型物(II)的制备方法为：

(2-7) 将多奈哌齐溶于乙醇，然后连续加入盐酸或氯化氢和叔丁基甲基醚，

(2-8) 将多奈哌齐溶于异丙醇、丙酮或四氢呋喃，然后加入盐酸或氯化氢，

(2-9) 将多奈哌齐溶于二氯甲烷，然后连续加入盐酸或氯化氢和二异丙醚，

(2-10) 将盐酸多奈哌齐溶于乙醇，然后加入叔丁基甲基醚或二异丙醚，并在 10℃ 以下搅拌，

(2-11) 将盐酸多奈哌齐溶于二氯甲烷，然后加入叔丁基甲基醚或二异丙醚；或者

(2-12) 加热盐酸多奈哌齐多晶型物(I)或无定形物。

方法 (2-7) 是优选的。实施例 45 对该方法进行了说明。

方法 (2-10) 也是优选的。实施例 52、53 和 54 对该方法进行了说明。

(3) 多晶型物(III)的制备方法为:

(3-8) 将多奈哌齐溶于甲醇, 然后连续加入盐酸或氯化氢和丙酮,

(3-9) 将多奈哌齐溶于乙醇, 然后连续加入盐酸或氯化氢和叔丁基甲基醚,

(3-10) 将多奈哌齐溶于乙腈、丙酮、丙酮与水的混合物、四氢呋喃或 N,N-二甲基甲酰胺, 然后加入盐酸或氯化氢,

(3-11) 将多奈哌齐溶于乙酸乙酯, 然后连续加入盐酸或氯化氢和叔丁基甲基醚,

(3-12) 将多奈哌齐溶于二甲基亚砷, 然后连续加入盐酸或氯化氢和叔丁基甲基醚,

(3-13) 将多奈哌齐溶于甲苯, 然后加入盐酸或氯化氢,

(3-14) 盐酸多奈哌齐在不低于 10 °C 下从甲醇重结晶,

(3-15) 将盐酸多奈哌齐溶于甲醇, 然后加入叔丁基甲基醚或乙腈,

(3-16) 将盐酸多奈哌齐溶于乙醇, 然后加入叔丁基甲基醚或乙腈, 并在不低于 10 °C 下搅拌,

(3-17) 将盐酸多奈哌齐溶于 N,N-二甲基甲酰胺或二甲基亚砷, 然后加入叔丁基甲基醚,

(3-18) 盐酸多奈哌齐从异丙醇中重结晶,

(3-19) 盐酸多奈哌齐的多晶型物(I)、(II)、(IV)、(V)或无定形体在溶剂中转化; 或者

(3-20) 按照方法 (3-19), 其中的溶剂选自甲醇、乙醇、乙酸乙酯或丙酮。

方法 (3-11) 是优选的。实施例 59 对该方法进行了说明。

方法 (3-16) 也是优选的。实施例 72 对该方法进行了说明。

方法 (3-19) 也是优选的。实施例 76 至 95 对该方法进行了说明。

(4) 多晶型物(IV)的制备方法为:

(4-2) 将多奈哌齐溶于盐酸, 然后过滤所析出的结晶,

(4-3) 将多奈哌齐溶于盐酸, 然后加入四氢呋喃,

(4-4) 将多奈哌齐溶于水与四氢呋喃的混合物, 然后加入盐酸或氯化氢,

(4-5) 将多奈哌齐溶于甲醇、甲苯或正己烷, 然后加入盐酸,

(4-6) 将多奈哌齐溶于甲醇与盐酸的混合物,

(4-7) 将多奈哌齐溶于水, 然后加入盐酸或氯化氢,

(4-8) 盐酸多奈哌齐从水中重结晶,

(4-9) 湿润盐酸多奈哌齐的多晶型物(II); 或者

(4-10) 湿润盐酸多奈哌齐的无定形物。

方法(4-4)是优选的。实施例101对该方法进行了说明。

方法(4-8)也是优选的。实施例106对该方法进行了说明。

(5) 多晶型物(V)的制备方法为:

(5-1) 加热盐酸多奈哌齐的多晶型物(IV)。

实施例109对方法(5-1)进行了说明。

上述为得到多晶型物(III)的方法(3-6)包括将多奈哌齐溶于乙醇, 然后加入盐酸或氯化氢, 然后再加入二异丙醚, 其中结晶的时间取决于搅拌速率、溶剂体积等。不过, 高温可缩短结晶时间。实施例96至98对这些因素的改变进行了说明。

本发明提供了伴有乙酰胆碱酯酶活性的疾病的治疗方法, 该方法是通过对患者给以一种药理学上有效量的上述多晶型物形式的盐酸多奈哌齐, 用以抑制乙酰胆碱酯酶的活性。

本发明进一步提供了一种治疗组合物, 该组合物含有一种药理学上有效量的上述多晶型物形式的盐酸多奈哌齐和一种药理学上可接受的载体。

本发明的多晶型物形式的化合物可有效治疗、预防、缓解、改善等各种老年性痴呆, 特别是阿尔茨海默型老年性痴呆; 伴有脑中风的脑血管疾病, 例如脑出血或脑梗塞、脑动脉硬化、颅脑损伤等; 和伴有脑炎、

脑性麻痹等的注意力无法集中、语言障碍、意志减弱、情绪改变、注意力缺乏症/极度活跃症、最近记忆障碍、幻想-偏执狂综合征、行为改变等。

本发明的多晶型物形式的化合物进一步具有强大的和高度选择性的乙酰胆碱酯酶作用，该作用使本发明化合物可用作以这种作用为基础的药物。

明确地说，本发明的多晶型物形式的化合物例如对亨廷顿舞蹈病、Pick 病和除阿尔茨海默型老年性痴呆以外的迟发性共济失调或迟发性运动障碍是有效的。

当本发明的多晶型物形式的化合物用作用于这些疾病的药物时，可以口服或胃肠外给药。一般来说，是以静脉内、皮下及肌内等注射剂、栓剂或舌下片的形式胃肠外给药。剂量将明显取决于症状；患者的年龄、性别、体重和敏感性；给药方法；给药的时间和间隔，和药物制剂的性质、配方和种类；有效成分的种类，等等，因此对于剂量没有特别的限制。化合物正常的给药剂量可以为成人每人每天大约 1.0 至 300mg、优选为 1 至 100mg，通常分一至四次给药。

药物制剂按照本领域普遍接受的方法制成注射剂、栓剂、舌下片、片剂和胶囊剂型。

制备注射剂时，如果必要的话，将有效成分与 pH 调节剂、缓冲剂、悬浮剂、增溶剂、稳定剂、等张剂、防腐剂等混合，然后按照常规方法制成静脉内、皮下或肌内注射剂。在这种情况下，必要时按照常规方法对这些制剂进行冻干也是可能的。

悬浮剂的实例包括甲基纤维素、多乙氧基醚 80、羟乙基纤维素、阿拉伯胶、粉碎的黄蓍胶、羧甲基纤维素钠和聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯。

增溶剂的实例包括聚氧乙烯氢化蓖麻油、多乙氧基醚 80、烟酰胺、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚乙二醇和一种蓖麻油脂肪酸的乙酯。

稳定剂的实例包括亚硫酸钠、焦亚硫酸钠和乙醚，防腐剂的实例包

括对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、山梨酸、苯酚、甲酚和氯甲酚。

附图的说明

图 1 为多晶型物(I)的粉末 X 射线衍射图案。

图 2 为多晶型物(II)的粉末 X 射线衍射图案。

图 3 为多晶型物(III)的粉末 X 射线衍射图案。

图 4 为多晶型物(IV)的粉末 X 射线衍射图案。

图 5 为无定形物的粉末 X 射线衍射图案。

图 6 为多晶型物(I)在溴化钾中的红外吸收。

图 7 为多晶型物(II)在溴化钾中的红外吸收。

图 8 为多晶型物(III)在溴化钾中的红外吸收。

图 9 为多晶型物(IV)在溴化钾中的红外吸收。

图 10 为无定形物在溴化钾中的红外吸收。

图 11 为多晶型物(I)的热重分析与差热分析(TG-DTA)。

图 12 为多晶型物(II)的热重分析与差热分析(TG-DTA)。

图 13 为多晶型物(III)的热重分析与差热分析(TG-DTA)。

图 14 为多晶型物(IV)的热重分析与差热分析(TG-DTA)。

图 15 为无定形物的热重分析与差热分析(TG-DTA)。

图 16 为贮藏在 -20°C 下的每种多晶型物和无定形物的杂质含量变化。

图 17 为贮藏在 40°C 下的每种多晶型物和无定形物的杂质含量变化。

图 18 为贮藏在 60°C 下的每种多晶型物和无定形物的杂质含量变化。

图 19 为贮藏在 80°C 下的每种多晶型物和无定形物的杂质含量变化。

图 20 为贮藏在 25°C 及各种相对湿度条件下的每种多晶型物和无定形物的含水量。

图 21 为多晶型物(I)的清楚的粉末 X 射线衍射图案。
图 22 为多晶型物(II)的清楚的粉末 X 射线衍射图案。
图 23 为多晶型物(III)的清楚的粉末 X 射线衍射图案。
图 24 为多晶型物(IV)的清楚的粉末 X 射线衍射图案。
图 25 为多晶型物(V)的清楚的粉末 X 射线衍射图案。
图 26 为无定形物的清楚的粉末 X 射线衍射图案。
图 27 为多晶型物(I)在溴化钾中的清楚的红外吸收。
图 28 为多晶型物(II)在溴化钾中的清楚的红外吸收。
图 29 为多晶型物(III)在溴化钾中的清楚的红外吸收。
图 30 为多晶型物(IV)在溴化钾中的清楚的红外吸收。
图 31 为多晶型物(V)在溴化钾中的清楚的红外吸收。
图 32 为无定形物在溴化钾中的清楚的红外吸收。
图 33 为多晶型物(I)的清楚的热重分析与差热分析(TG-DTA)。
图 34 为多晶型物(II)的清楚的热重分析与差热分析(TG-DTA)。
图 35 为多晶型物(III)的清楚的热重分析与差热分析(TG-DTA)。
图 36 为多晶型物(IV)的清楚的热重分析与差热分析(TG-DTA)。
图 37 为多晶型物(V)的清楚的热重分析与差热分析(TG-DTA)。
图 38 为无定形物的清楚的热重分析与差热分析(TG-DTA)。
图 1 至 15 所示的产物再次用实验方法确认, 得到更清楚的图表。

实施例

以下实施例更具体地说明本发明。无须多言, 本发明技术范围不仅限于这些实施例。

实施例 1 至 8 涉及多晶型物 (I) 的制备方法。

实施例 9 至 15 涉及多晶型物 (II) 的制备方法。

实施例 16 至 27 涉及多晶型物 (III) 的制备方法。

实施例 28 涉及多晶型物 (IV) 的制备方法。

对照例 1 是制备盐酸多奈哌齐的方法。

实施例 1: 盐酸多奈哌齐的多晶型物(I)

将一克盐酸多奈哌齐溶于 5 毫升甲醇。加入 10 毫升二异丙醚，在冰水浴中搅拌该混合物，过滤所析出的结晶，在大气压下干燥，得到 0.9 克标题化合物。

实施例 2：盐酸多奈哌齐的多晶型物(I)

在加热下，将一克盐酸多奈哌齐溶于 5 毫升甲醇。冷却至室温后，加入 10 毫升二异丙醚。继续在室温下搅拌 30 分钟，然后过滤所析出的结晶，在大气压下干燥，得到 0.9 克标题化合物。

实施例 3：盐酸多奈哌齐的多晶型物(I)

在加热下，将一克盐酸多奈哌齐溶于 5 毫升甲醇。开始冷却溶液后，在 15 °C 内温下开始析出结晶。10 分钟后，加入 10 毫升二异丙醚。继续在室温下搅拌 1 小时，然后过滤所析出的结晶，在大气压下干燥，得到 0.9 克标题化合物。

实施例 4：盐酸多奈哌齐的多晶型物(I)

在加热下，将 5 克盐酸多奈哌齐溶于 25 毫升甲醇，然后将该混合物在冰水浴中冷却。过滤所析出的结晶，在大气压下干燥，得到 4.6 克标题化合物。

实施例 5：盐酸多奈哌齐的多晶型物(I)

将 0.3 克多奈哌齐溶于 1.5 毫升甲醇，然后加入 0.97 毫升 10 % 的盐酸在甲醇中的混合物。过滤所析出的结晶，在大气压下干燥，得到 0.2 克标题化合物。

实施例 6：盐酸多奈哌齐的多晶型物(I)

在加热下，将 0.3 克多奈哌齐溶于 3 毫升乙醇，然后加入 3 毫升二异丙醚和 0.79 毫升 10 % 的盐酸在甲醇中的混合物。过滤所析出的结晶，在大气压下干燥，得到 0.2 克标题化合物。

实施例 7：盐酸多奈哌齐的多晶型物(I)

在加热下，将 10 克多奈哌齐溶于 100 毫升乙醇。在搅拌下，向其中加入浓盐酸（3.1 克）与乙醇（28 毫升）的混合物，然后加入 150 毫升二异丙醚。结晶析出后 10 秒钟过滤，在大气压下干燥，得到 9.36 克标题化合物，收率为 85.4 %，含水量为 5.17 %，熔点为 225 - 226

℃ (分解)。

实施例 8：盐酸多奈哌齐的多晶型物(I)

在加热下，将 10 克盐酸多奈哌齐溶于 50 毫升甲醇。在冰水浴中一边搅拌，一边加入 600 毫升二乙醚。继续在相同条件下搅拌 1 小时，然后过滤结晶，在大气压下干燥，得到 10.0 克标题化合物。

实施例 9：盐酸多奈哌齐的多晶型物(II)

在加热下，将 13.7 克多奈哌齐与 4.4 毫升盐酸溶于 100 毫升乙醇。在室温下一边搅拌，一边加入 200 毫升二异丙醚。过滤结晶，在真空下干燥，得到 11.2 克标题化合物。

实施例 10：盐酸多奈哌齐的多晶型物(II)

在加热下，将 50 克多奈哌齐溶于 200 毫升乙醇。冷却至室温后，加入 27.3 克的 18 % 氯化氢乙醇溶液。静置 1 小时后，混合物在真空下浓缩，然后在大气压下干燥所得结晶，得到 55.0 克标题化合物。

实施例 11：盐酸多奈哌齐的多晶型物(II)

在加热下，将 0.5 克多奈哌齐溶于 5 毫升乙醇。在室温下一边搅拌，一边加入 1.31 毫升的 10 % 浓盐酸乙醇溶液，然后加入 5 毫升二异丙醚。结晶析出 10 分钟后过滤，在大气压下干燥，得到 0.4 克标题化合物。

实施例 12：盐酸多奈哌齐的多晶型物(II)

将 5.6 克盐酸多奈哌齐溶于 30 毫升乙醇，然后加入 100 毫升二异丙醚。混合物在冰水浴中冷却。然后过滤结晶，在 50 ℃ 下干燥三天，得到 4.9 克标题化合物。

实施例 13：盐酸多奈哌齐的多晶型物(II)

在加热下，将 23.3 克盐酸多奈哌齐溶于 250 毫升乙醇。在冰水浴中一边搅拌，一边加入 600 毫升二乙醚。静置 3 小时后，过滤结晶，在 85 ℃ 下干燥 22 小时，得到 22.7 克标题化合物。

实施例 14：盐酸多奈哌齐的多晶型物(II)

在加热下，将 10 克多奈哌齐溶于 100 毫升乙醇。在搅拌下，加入 150 毫升浓盐酸 (3.1 克) 与乙醇 (28 毫升) 的混合物，然后加入 150 毫升二异丙醚。结晶析出 15 分钟后过滤，在大气压下干燥，得到 9.0

克标题化合物，收率为 82.1 %，熔点为 224 - 226 °C（分解）。

实施例 15：盐酸多奈哌齐的多晶型物(II)

在加热下，将 40.0 克盐酸多奈哌齐溶于 700 毫升乙醇。在冰水浴中冷却下，加入 500 毫升二异丙醚，用刮刀摩擦烧瓶壁进行结晶。然后过滤结晶，在 50 °C 下干燥 12 小时，得到 31.4 克标题化合物。

实施例 16：盐酸多奈哌齐的多晶型物(III)

在加热下，将 161 克盐酸多奈哌齐溶于 2000 毫升乙醇。冷却至室温后，在搅拌下加入 5000 毫升二乙醚。然后过滤结晶，在 35 °C 下干燥 12 小时，得到 120 克标题化合物，收率为 74.5 %，含水量为 0.15 %。

实施例 17：盐酸多奈哌齐的多晶型物(III)

将 308 克多奈哌齐溶于 700 毫升乙醇。在搅拌下，连续加入 230 毫升的 10 % 氯化氢乙醇溶液和 5000 毫升二乙醚。过滤结晶，在 50 °C 下干燥 1 小时，然后在 60 °C 下干燥 30 分钟，然后在 85 °C 下干燥 12 小时，得到 269 克标题化合物。

实施例 18：盐酸多奈哌齐的多晶型物(III)

将 59 克多奈哌齐溶于 590 毫升乙醇。在冰水浴中冷却下，连续加入 17.8 克浓盐酸和 885 毫升二异丙醚。在室温下搅拌过夜后，过滤结晶，在 55 °C 下干燥 22 小时，得到 62 克标题化合物。

实施例 19：盐酸多奈哌齐的多晶型物(III)

在加热下，将 5 克盐酸多奈哌齐溶于 100 毫升乙醇。冷却至室温后，在搅拌下向其中加入 100 毫升正己烷，然后在冰水浴中冷却。继续搅拌 1 小时。过滤结晶，在室温下干燥，得到 4 克标题化合物。

实施例 20：盐酸多奈哌齐的多晶型物(III)

在加热下，将 1 克盐酸多奈哌齐溶于 15 毫升二氯甲烷。冷却至室温后，在搅拌下向其中加入 15 毫升正己烷，然后在冰水浴中冷却。继续搅拌 1 小时。过滤结晶，在室温下干燥，得到 0.9 克标题化合物。

实施例 21：盐酸多奈哌齐的多晶型物(III)

在加热下，将 0.5 克多奈哌齐溶于 10 毫升丙酮。在室温下一边搅拌，一边向其中加入 0.13 毫升浓盐酸。继续搅拌 30 分钟。过滤结晶，在 85

℃下干燥 16 小时，得到 0.5 克标题化合物。

实施例 22：盐酸多奈哌齐的多晶型物(III)

在加热下，将 0.3 克多奈哌齐溶于 3 毫升乙酸乙酯。在室温下一边搅拌，一边加入 0.79 毫升的 10 % 氯化氢乙醇溶液。过滤结晶，在 85 ℃下干燥 3 小时，然后在 70 ℃下干燥 16 小时，得到 0.3 克标题化合物。

实施例 23：盐酸多奈哌齐的多晶型物(III)

在加热下，将 10 克多奈哌齐溶于 100 毫升乙醇。在搅拌下，连续加入 3.1 克浓盐酸与 28 毫升乙醇的混合物和 150 毫升二异丙醚。析出结晶后继续搅拌 1 小时。过滤结晶，在室温下干燥，得到 9.86 克标题化合物，收率为 90 %，含水量为 0.26 %，熔点为 229 - 231 ℃（分解）。

实施例 24：盐酸多奈哌齐的多晶型物(III)

将 5.0 克盐酸多奈哌齐的多晶型物(I)铺在实验皿（刻度）上，在 85 ℃、流通空气下保持 7 天。得到 4.9 克标题化合物。

实施例 25：盐酸多奈哌齐的多晶型物(III)

将 5.0 克盐酸多奈哌齐的多晶型物(I)铺在实验皿（刻度）上，在 85 ℃、流通空气下保持 2 天，然后在 105 ℃、流通空气下保持 3 天。得到 4.8 克标题化合物。

实施例 26：盐酸多奈哌齐的多晶型物(III)

将 5.0 克盐酸多奈哌齐的多晶型物(I)铺在实验皿（刻度）上，在 85 ℃、流通空气下保持 5 天。得到 4.9 克标题化合物。

实施例 27：盐酸多奈哌齐的多晶型物(III)

将 5.0 克盐酸多奈哌齐的多晶型物(I)铺在实验皿（刻度）上，在 105 ℃、流通空气下保持 3 天。得到 4.9 克标题化合物。

实施例 28：盐酸多奈哌齐的多晶型物(IV)

将 15.0 克盐酸多奈哌齐的多晶型物(II)铺在实验皿（刻度）上，继续在相对湿度为 100 % 的大气压下保持 2 周。得到 14.8 克标题化合物，熔点为 226 - 228 ℃（分解）。

对照例 1：盐酸多奈哌齐的无定形物

将 15.0 克盐酸多奈哌齐的无定形物溶于 300 毫升水。将溶液在含有

干冰与丙酮的浴中冷冻，在 -82°C 下冻干（冷冻干燥）4 天。得到 14.8 克标题化合物。

参考下列实施例，将对本发明作进一步详细描述。

实施例 29 至 44 为多晶型物(I)的制备方法。

实施例 45 至 57 为多晶型物(II)的制备方法。

实施例 58 至 98 为多晶型物(III)的制备方法。

实施例 99 至 108 涉及多晶型物(IV)的制备方法。

实施例 109 为多晶型物(V)的制备方法。

实施例 29：盐酸多奈哌齐的多晶型物(I)

在加热至 40°C 下，将 1.0 克多奈哌齐溶于 4 毫升甲醇。将溶液在冰水浴中冷却。在 10°C 内温下向其中加入 0.31 克浓盐酸的 1 毫升甲醇溶液。继续在冰水浴中搅拌 90 分钟。过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 0.43 克标题化合物。（含水量：5.33 %）

实施例 30：盐酸多奈哌齐的多晶型物(I)

在加热至 40°C 下，将 1.0 克多奈哌齐溶于 4 毫升甲醇。将溶液在冰水浴中冷却。向其中加入 0.31 克浓盐酸的 1 毫升甲醇溶液。5 分钟后，在 3°C 内温下加入 30 毫升叔丁基甲基醚（以下简记为 TBME）。继续在冰水浴中搅拌 30 分钟。过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 1.10 克标题化合物。（含水量：5.60 %）

实施例 31：盐酸多奈哌齐的多晶型物(I)

在加热至 40°C 下，将 1.0 克多奈哌齐溶于 4 毫升甲醇。将溶液在冰水浴中冷却。向其中加入 0.31 克浓盐酸的 1 毫升甲醇溶液。5 分钟后，在 3°C 内温下加入 30 毫升二异丙醚（以下简记为 IPE）。继续在冰水浴中搅拌 30 分钟。过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 1.13 克标题化合物。（含水量：5.50 %）

实施例 32：盐酸多奈哌齐的多晶型物(I)

在加热至 40°C 下，将 1.0 克多奈哌齐溶于 4 毫升甲醇。将溶液在冰水浴中冷却。在 12°C 内温下向其中加入 0.31 克浓盐酸的 1 毫升甲醇溶

液。7 分钟后，在 3℃ 内温下继续加入 30 毫升乙酸乙酯。继续在冰水浴中搅拌 30 分钟。过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 0.71 克标题化合物。（含水量：5.22 %）

实施例 33：盐酸多奈哌齐的多晶型物(I)

在加热至 40℃ 下，将 1.0 克多奈哌齐溶于 4 毫升甲醇。将溶液在冰水浴中冷却。冷却 5 分钟后，向其中加入 0.31 克浓盐酸的 1 毫升乙醇溶液。继续在冰水浴中搅拌 30 分钟。向其中加入少量的盐酸多奈哌齐的多晶型物(I)。继续在冰水浴中进一步搅拌 30 分钟。过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 0.70 克标题化合物。（含水量：5.33 %）

实施例 34：盐酸多奈哌齐的多晶型物(I)

在加热至 24℃ 下，将 1.0 克多奈哌齐溶于 4 毫升四氢呋喃（以下简称 THF）。将溶液在冰水浴中冷却。向其中加入 0.31 克浓盐酸的 1 毫升 THF 溶液。继续在冰水浴中搅拌 40 分钟。过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 1.00 克标题化合物。（含水量：5.67 %）

实施例 35：盐酸多奈哌齐的多晶型物(I)

在加热至 40℃ 下，将 1.0 克多奈哌齐溶于 9 毫升乙腈。将溶液在冰水浴中冷却。冷却 2 分钟后，向其中加入 0.31 克浓盐酸的 1 毫升乙腈溶液。继续在冰水浴中搅拌 50 分钟。过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 0.63 克标题化合物。（含水量：5.59 %）

实施例 36：盐酸多奈哌齐的多晶型物(I)

在加热至 40℃ 下，将 4.0 克多奈哌齐溶于 20 毫升甲醇。将溶液在冰水浴中冷却。在 3℃ 内温下向其中通入氯化氢气体，直至环境呈酸性。继续在冰水浴中搅拌 20 分钟。过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 3.40 克标题化合物。（含水量：5.19 %）

实施例 37：盐酸多奈哌齐的多晶型物(I)

在回流下，将 10.0 克盐酸多奈哌齐溶于 60 毫升甲醇。停止加热。在 60℃ 内温下向其中加入 120 毫升 IPE。继续在冰水浴中搅拌 20 分钟。过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 9.80 克标题化合物。（含水量：5.87 %）

实施例 38：盐酸多奈哌齐的多晶型物(I)

在回流下，将 3.0 克盐酸多奈哌齐溶于 18 毫升甲醇。停止加热。在 54 ℃ 内温下向其中加入 36 毫升 IPE。继续在冰水浴中搅拌 20 分钟。过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 2.95 克标题化合物。（含水量：5.55 %）

元素分析：

	C	H	N	Cl
实测值（%）	65.55	7.53	3.05	8.16

实施例 39：盐酸多奈哌齐的多晶型物(I)

在回流下，将 1.0 克盐酸多奈哌齐溶于 5 毫升甲醇。将溶液在冰水浴中冷却。在 3 ℃ 内温下向其中加入 30 毫升 TBME。继续在冰水浴中搅拌 30 分钟。过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 1.00 克标题化合物。（含水量：5.40 %）

实施例 40：盐酸多奈哌齐的多晶型物(I)

在回流下，将 1.0 克盐酸多奈哌齐溶于 5 毫升甲醇。将溶液在冰水浴中冷却。冷却 2 分钟后，开始析出结晶。析晶开始后经过 1 分钟向其中加入 30 毫升乙酸乙酯。继续在冰水浴中搅拌 30 分钟。过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 1.00 克标题化合物。（含水量：5.60 %）

实施例 41：盐酸多奈哌齐的多晶型物(I)

在回流下，将 1.0 克盐酸多奈哌齐溶于 5 毫升甲醇。将溶液在冰水浴中冷却。在 3 ℃ 内温下向其中加入 30 毫升正己烷。继续在冰水浴中搅拌 70 分钟。过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 0.89 克标题化合物。（含水量：5.66 %）

实施例 42：盐酸多奈哌齐的多晶型物(I)

在回流下，将 1.0 克盐酸多奈哌齐溶于 20 毫升乙醇。将溶液在冰水浴中冷却。继续在冰水浴中搅拌 70 分钟。过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 0.48 克标题化合物。（含水量：5.72 %）

实施例 43：盐酸多奈哌齐的多晶型物(I)

在回流下，将 1.0 克盐酸多奈哌齐溶于 25 毫升乙醇。将溶液在冰水

浴中冷却。在 3℃ 内温下向其中加入 50 毫升 IPE。继续在冰水浴中搅拌 5 分钟。过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 0.86 克标题化合物。
(含水量: 5.32 %)

实施例 44: 盐酸多奈哌齐的多晶型物(I)

在回流下，将 1.0 克盐酸多奈哌齐溶于 20 毫升乙醇。将溶液在冰水浴中冷却。在 3℃ 内温下向其中加入 30 毫升 TBME。继续在冰水浴中搅拌 30 分钟。过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 1.00 克标题化合物。
(含水量: 5.33 %)

实施例 45: 盐酸多奈哌齐的多晶型物(II)

在加热至 40℃ 下，将 1.0 克多奈哌齐溶于 4 毫升乙醇。将溶液在冰水浴中冷却。冷却 4 分钟后，向其中加入 0.31 克浓盐酸的 1 毫升乙醇溶液。3 分钟后，向其中加入 30 毫升 TBME。继续在冰水浴中搅拌 50 分钟。过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 1.08 克标题化合物。(含水量: 1.78 %)

实施例 46: 盐酸多奈哌齐的多晶型物(II)

在加热至 40℃ 下，将 1.0 克多奈哌齐溶于 9 毫升异丙醇(以下简记为 IPA)。将溶液在冰水浴中冷却。向其中加入 0.31 克浓盐酸的 1 毫升 IPA 溶液。继续在冰水浴中搅拌 30 分钟。过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 0.87 克标题化合物。(含水量: 1.10 %)

实施例 47: 盐酸多奈哌齐的多晶型物(II)

在 19℃ 下，将 1.0 克多奈哌齐溶于 9 毫升丙酮。向其中加入 0.31 克浓盐酸的 1 毫升丙酮溶液。继续在室温下搅拌 5 分钟。过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 0.87 克标题化合物。(含水量: 0.83 %)

实施例 48: 盐酸多奈哌齐的多晶型物(II)

在 24℃ 下，将 1.0 克多奈哌齐溶于 9 毫升丙酮。向其中加入 0.31 克浓盐酸的 1 毫升丙酮溶液。继续在冰水浴中搅拌 30 分钟。过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 0.92 克标题化合物。(含水量: 0.61 %)

实施例 49: 盐酸多奈哌齐的多晶型物(II)

在 24℃ 下，将 1.0 克多奈哌齐溶于 9 毫升 THF。向其中加入 0.31

克浓盐酸的 1 毫升 THF 溶液。继续在冰水浴中搅拌 30 分钟。过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 1.09 克标题化合物。（含水量： 0.78 %）

实施例 50：盐酸多奈哌齐的多晶型物(II)

在 21 °C 下，将 3.0 克多奈哌齐溶于 30 毫升丙酮。在室温下向其中通入氯化氢气体，直至环境呈酸性。搅拌 3 分钟后，过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 2.80 克标题化合物。（含水量： 2.78 %）

实施例 51：盐酸多奈哌齐的多晶型物(II)

在 18 °C 下，将 4.0 克多奈哌齐溶于 20 毫升二氯甲烷。将溶液在冰水浴中冷却。在 4 °C 内温下向其中通入氯化氢气体，直至环境呈酸性。向其中通入氩气。在冰水浴中搅拌 2 小时后，过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 4.09 克标题化合物。（含水量： 0.81 %）

实施例 52：盐酸多奈哌齐的多晶型物(II)

在回流下，将 1.0 克盐酸多奈哌齐溶于 20 毫升乙醇。将溶液在冰水浴中冷却。在 20 °C 内温下向其中加入 30 毫升 TBME。继续在冰水浴中搅拌 3 小时。过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 0.92 克标题化合物。（含水量： 0.79 %）

实施例 53：盐酸多奈哌齐的多晶型物(II)

在回流下，将 1.0 克盐酸多奈哌齐溶于 20 毫升乙醇。将溶液在冰水浴中冷却至室温。在 20 °C 内温下向其中加入 30 毫升 TBME。继续在室温下搅拌 20 分钟。过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 0.80 克标题化合物。（含水量： 0.52 %）

实施例 54：盐酸多奈哌齐的多晶型物(II)

在回流下，将 10.0 克盐酸多奈哌齐溶于 100 毫升乙醇。在搅拌下，将溶液加入到 200 毫升在冰水浴中冷却的 IPE。继续搅拌 5 分钟。过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 9.40 克标题化合物。（含水量： 0.19 %）

元素分析：

	C	H	N	Cl
实测值（%）	69.12	7.20	3.32	8.61

实施例 55：盐酸多奈哌齐的多晶型物(II)

在 18℃ 下，将 1.0 克盐酸多奈哌齐溶于 20 毫升二氯甲烷。将溶液在冰水浴中冷却。向其中加入 30 毫升 TBME。在冰水浴中搅拌 3 分钟后，过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 0.88 克标题化合物。（含水量：2.33 %）

实施例 56：盐酸多奈哌齐的多晶型物(II)

将 2.0 克盐酸多奈哌齐的多晶型物(I)铺在实验皿（刻度）上，在 80℃、减压下保持 16 小时。得到 1.89 克标题化合物。（含水量：0.22 %）

实施例 57：盐酸多奈哌齐的多晶型物(II)

将 2.0 克盐酸多奈哌齐的无定形物铺在实验皿（刻度）上，在 80℃、减压下保持 16 小时。得到 1.98 克标题化合物。（含水量：1.15 %）

实施例 58：盐酸多奈哌齐的多晶型物(III)

在加热至 40℃ 下，将 1.0 克多奈哌齐溶于 4 毫升甲醇。将溶液在冰水浴中冷却。在 7℃ 内温下向其中加入 0.31 克浓盐酸的 1 毫升甲醇溶液。搅拌 5 分钟后，继续向其中加入 30 毫升丙酮。继续在冰水浴中搅拌 1 小时。过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 0.44 克标题化合物。（含水量：0.11 %）

实施例 59：盐酸多奈哌齐的多晶型物(III)

在加热至 40℃ 下，将 1.0 克多奈哌齐溶于 4 毫升乙醇。将溶液在冰水浴中冷却至室温。向其中加入 0.31 克浓盐酸的 1 毫升乙醇溶液。5 分钟后，在 22℃ 内温下向其中加入 30 毫升 TBME。继续在室温下搅拌过夜。过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 1.09 克标题化合物。（含水量：0.19 %）

元素分析：

	C	H	N	Cl
实测值（%）	69.27	7.23	3.34	8.58

实施例 60：盐酸多奈哌齐的多晶型物(III)

在加热至 40℃ 下，将 1.0 克多奈哌齐溶于 9 毫升乙酸乙酯。将溶液在冰水浴中冷却。向其中加入 0.31 克浓盐酸的 1 毫升乙酸乙酯溶液。继续在室温下搅拌 30 分钟。过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 1.08 克标题化合物。（含水量：0.21 %）

实施例 61：盐酸多奈哌齐的多晶型物(III)

在 21℃ 下，将 1.0 克多奈哌齐溶于 9 毫升乙腈。将溶液在冰水浴中冷却。向其中加入 0.31 克浓盐酸的 1 毫升乙腈溶液。溶液变为均相。继续在室温下搅拌过夜。过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 1.05 克标题化合物。（含水量：0.05 %）

实施例 62：盐酸多奈哌齐的多晶型物(III)

在加热至 40℃ 下，将 1.0 克多奈哌齐溶于 9 毫升丙酮。将溶液在冰水浴中冷却至室温。向其中加入 0.31 克浓盐酸的 1 毫升丙酮溶液。继续在室温下搅拌过夜。过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 1.08 克标题化合物。（含水量：0.03 %）

实施例 63：盐酸多奈哌齐的多晶型物(III)

在 20℃ 下一边搅拌，一边将 1.0 克多奈哌齐溶于由 29 毫升丙酮与 1 毫升离子交换纯水组成的混合物。将溶液在冰水浴中冷却。向其中加入 0.31 克浓盐酸的 1 毫升丙酮溶液。在冰水浴中搅拌 30 分钟后，过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 0.83 克标题化合物。（含水量：0.56 %）

实施例 64：盐酸多奈哌齐的多晶型物(III)

在 24℃ 下，将 1.0 克多奈哌齐溶于 9 毫升 THF。向其中加入 0.31 克浓盐酸的 1 毫升 THF 溶液。继续在冰水浴中搅拌 30 分钟。过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 1.09 克标题化合物。（含水量：0.54 %）

实施例 65：盐酸多奈哌齐的多晶型物(III)

在加热至 40℃ 下，将 1.0 克多奈哌齐溶于 4 毫升 DMF。将溶液在冰水浴中冷却。向其中加入 0.31 克浓盐酸的 1 毫升 DMF 溶液。继续在冰水浴中搅拌 30 分钟。过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 1.08 克标题化合物。（含水量：0.72 %）

实施例 66：盐酸多奈哌齐的多晶型物(III)

在 20 ℃ 下，将 1.0 克多奈哌齐大部分溶于 9 毫升 DMSO。向其中加入 0.31 克浓盐酸的 1 毫升 DMSO 溶液。在室温下搅拌 1 小时后，向其中加入 30 毫升 TBME。继续在室温下搅拌过夜。过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 0.97 克标题化合物。（含水量：0.25 %）

实施例 67：盐酸多奈哌齐的多晶型物(III)

在加热至 40 ℃ 下，将 2.0 克多奈哌齐溶于 20 毫升乙醇。将溶液在冰水浴中冷却至室温。在 24 ℃ 内温下向其中通入氯化氢气体，直至环境呈酸性。搅拌 10 分钟后，加入 50 毫升 TBME。继续在室温下搅拌过夜。过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 2.11 克标题化合物。（含水量：0.07 %）

实施例 68：盐酸多奈哌齐的多晶型物(III)

在 20 ℃ 下，将 2.0 克多奈哌齐溶于 30 毫升甲苯。在室温下向其中通入氯化氢气体，直至环境呈酸性。向其中通入氢气。搅拌 30 分钟后，过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 2.21 克标题化合物。（含水量：0.65 %）

实施例 69：盐酸多奈哌齐的多晶型物(III)

在回流下，将 1.0 克盐酸多奈哌齐溶于 5 毫升甲醇。停止加热。在室温下搅拌过夜后，继续在冰水浴中另外搅拌 2 小时。过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 0.90 克标题化合物。（含水量：0.05 %）

实施例 70：盐酸多奈哌齐的多晶型物(III)

在回流下，将 1.0 克盐酸多奈哌齐溶于 5 毫升甲醇。将溶液冷却，然后在 40 ℃ 内温下向其中加入 30 毫升 TBME。继续在 40 ℃ 下搅拌 3 小时。混合物在冰水浴中冷却，保持搅拌 45 分钟。过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 0.94 克标题化合物。（含水量：0.13 %）

实施例 71：盐酸多奈哌齐的多晶型物(III)

在回流下，将 1.0 克盐酸多奈哌齐溶于 5 毫升甲醇。将溶液在冰水浴中冷却。4 分钟后，开始析出结晶。向其中加入 30 毫升乙腈，然后结晶立即溶解。在室温下搅拌过夜后，过滤所析出的结晶，然后干燥，

得到 0.10 克标题化合物。(含水量: 0.09 %)

实施例 72: 盐酸多奈哌齐的多晶型物(III)

在回流下, 将 1.0 克盐酸多奈哌齐溶于 20 毫升乙醇。将溶液冷却, 然后在 40 °C 内温下向其中加入 30 毫升 TBME。继续在 40 °C 下搅拌 3 小时。混合物在冰水浴中冷却, 保持搅拌 20 分钟。过滤所析出的结晶, 然后干燥, 得到 0.97 克标题化合物。(含水量: 0.14 %)

实施例 73: 盐酸多奈哌齐的多晶型物(III)

在回流下, 将 1.0 克盐酸多奈哌齐溶于 120 毫升 IPA。停止加热。在室温下保持搅拌过夜。继续在冰水浴中搅拌 1 小时。过滤所析出的结晶, 然后干燥, 得到 0.92 克标题化合物。(含水量: 0.21 %)

实施例 74: 盐酸多奈哌齐的多晶型物(III)

在 100 °C 下, 将 1.0 克盐酸多奈哌齐溶于 15 毫升 N,N-二甲基甲酰胺。停止加热, 溶液保持搅拌过夜。在 20 °C 内温下向其中加入 30 毫升 TBME。混合物在冰水浴中冷却, 保持搅拌 3 小时。过滤所析出的结晶, 然后干燥, 得到 0.90 克标题化合物。(含水量: 0.10 %)

实施例 75: 盐酸多奈哌齐的多晶型物(III)

在加热至 80 °C 下, 将 1.0 克盐酸多奈哌齐溶于 15 毫升二甲基亚砷(以下简记为 DMSO)。将溶液在冰水浴中冷却至室温。在 20 °C 内温下向其中加入 30 毫升 TBME。继续在室温下搅拌过夜。过滤所析出的结晶, 然后干燥, 得到 1.01 克标题化合物。(含水量: 0.08 %)

实施例 76 至 95: 盐酸多奈哌齐的多晶型物(III)

在室温下, 将 1.0 克如下表所示的物质悬浮于 10 毫升如下表所示的溶剂。继续在室温下搅拌过夜。过滤所析出的结晶, 然后干燥, 得到标题化合物。

实施例	物质	溶剂	产量
76	多晶型物(I)	甲醇	0.91 克
77	多晶型物(I)	乙醇	0.94 克
78	多晶型物(I)	乙酸乙酯	0.93 克
79	多晶型物(I)	丙酮	0.93 克

80	多晶型物(II)	甲醇	0.93 克
81	多晶型物(II)	乙醇	0.95 克
82	多晶型物(II)	乙酸乙酯	0.95 克
83	多晶型物(II)	丙酮	0.94 克
84	多晶型物(IV)	甲醇	0.92 克
85	多晶型物(IV)	乙醇	0.90 克
86	多晶型物(IV)	乙酸乙酯	0.92 克
87	多晶型物(IV)	丙酮	0.94 克
88	多晶型物(V)	甲醇	0.96 克
89	多晶型物(V)	乙醇	0.93 克
90	多晶型物(V)	乙酸乙酯	0.97 克
91	多晶型物(V)	丙酮	0.92 克
92	无定形物	甲醇	0.94 克
93	无定形物	乙醇	0.94 克
94	无定形物	乙酸乙酯	0.92 克
95	无定形物	丙酮	0.96 克

实施例 96：盐酸多奈哌齐的多晶型物(III)

在加热至 40℃ 下，将 10.0 克多奈哌齐溶于 100 毫升乙醇。将溶液冷却至室温。在 20℃ 内温下向其中加入 3.01 克浓盐酸。将溶液置于冰水浴中。搅拌 9 分钟后，在 3℃ 内温下向其中加入 150 毫升异丙醚。继续在冰水浴中搅拌 300 分钟。过滤所析出的结晶，然后干燥，得到标题化合物。

实施例 97：盐酸多奈哌齐的多晶型物(III)

在加热至 40℃ 下，将 10.0 克多奈哌齐溶于 100 毫升乙醇。将溶液冷却至室温。在 20℃ 内温下向其中加入 3.01 克浓盐酸。搅拌 9 分钟后，在 20℃ 内温下向其中加入 150 毫升异丙醚。继续在室温下搅拌 120 分钟。过滤所析出的结晶，然后干燥，得到标题化合物。

实施例 98：盐酸多奈哌齐的多晶型物(III)

在加热至 40℃ 下，将 10.0 克多奈哌齐溶于 100 毫升乙醇。将溶液

冷却至室温。在 20 ℃ 内温下向其中加入 3.01 克浓盐酸。将溶液置于油浴中，加热至 40 ℃ 内温。在 40 ℃ 内温下向其中加入 150 毫升异丙醚。继续在 60 ℃ 内温下搅拌 20 分钟。过滤所析出的结晶，然后干燥，得到标题化合物。

实施例 99：盐酸多奈哌齐的多晶型物(IV)

在 22 ℃ 下一边搅拌，一边将 2.0 克多奈哌齐溶于由 0.65 克浓盐酸与 10 毫升离子交换纯水组成的混合物。在室温下搅拌 1 小时后，过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 1.80 克标题化合物。（含水量： 11.00 %）

实施例 100：盐酸多奈哌齐的多晶型物(IV)

在 22 ℃ 下一边搅拌，一边将 1.0 克多奈哌齐溶于由 0.31 克浓盐酸与 4 毫升离子交换纯水组成的混合物。向其中加入 100 毫升 THF。继续在室温下搅拌 30 分钟。过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 1.06 克标题化合物。（含水量： 11.14 %）

实施例 101：盐酸多奈哌齐的多晶型物(IV)

在 20 ℃ 下一边搅拌，一边将 3.0 克多奈哌齐溶于由 88 毫升 THF 与 3 毫升离子交换纯水组成的混合物。向其中加入 0.93 克浓盐酸的 2 毫升 THF 溶液。在冰水浴中搅拌 30 分钟后，过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 3.21 克标题化合物。（含水量： 11.34 %）

元素分析：

	C	H	N	Cl
实测值（%）	61.30	7.76	2.86	7.68

实施例 102：盐酸多奈哌齐的多晶型物(IV)

在 22 ℃ 下，将 1.0 克多奈哌齐溶于 9 毫升甲苯。向其中加入 0.31 克浓盐酸的 1 毫升甲苯溶液。继续在室温下搅拌过夜。过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 1.23 克标题化合物。（含水量： 11.40 %）

实施例 103：盐酸多奈哌齐的多晶型物(IV)

在 21 ℃ 下，将 1.0 克多奈哌齐溶于 9 毫升正己烷。向其中加入 0.31 克浓盐酸的 1 毫升正己烷溶液。继续在室温下搅拌过夜。过滤所析出的

结晶，然后干燥，得到 1.23 克标题化合物。（含水量： 11.24 %）

实施例 104：盐酸多奈哌齐的多晶型物(IV)

在 20 °C 下，将 1.0 克多奈哌齐溶于由 1 毫升甲醇、 3 毫升离子交换纯水与 0.93 克浓盐酸组成的混合物。继续在室温下搅拌 3 天。过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 0.83 克标题化合物。（含水量： 11.04 %）

实施例 105：盐酸多奈哌齐的多晶型物(IV)

将 2.0 克多奈哌齐悬浮在 10 毫升离子交换纯水中。在 23 °C 内温下向其中通入氯化氢气体，直至变为均相。在室温下搅拌 2.5 小时后，过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 1.77 克标题化合物。（含水量： 11.10 %）

实施例 106：盐酸多奈哌齐的多晶型物(IV)

在加热至 60 °C 下，将 1.0 克盐酸多奈哌齐溶于 5 毫升离子交换纯水。将溶液冷却至室温。在室温下搅拌过夜后，过滤所析出的结晶，然后干燥，得到 0.92 克标题化合物。（含水量： 11.12 %）

实施例 107：盐酸多奈哌齐的多晶型物(IV)

将 1.0 克盐酸多奈哌齐的多晶型物(II)铺在实验皿（刻度）上，在相对湿度为 90 % 的大气压下保持 24 小时。得到 1.15 克多晶型物(IV)。（含水量： 12.33 %）

实施例 108：盐酸多奈哌齐的无定形物与多晶型物(IV)

将 10.0 克盐酸多奈哌齐的多晶型物(III)铺在实验皿（刻度， $\phi=250\text{mm}$ ）上，在 21 °C 下溶于 300 毫升离子交换纯水。将该溶液移入冷冻干燥设备中，干燥 3 天，得到 9.90 克无定形物。将该物质在相对湿度为 90 % 的大气压下保持 24 小时。得到 11.20 克多晶型物(IV)。（含水量： 11.21 %）

实施例 109：盐酸多奈哌齐的多晶型物(V)

将 2.0 克盐酸多奈哌齐的多晶型物(IV)铺在实验皿（刻度， $\phi=250\text{mm}$ ）上，在 80 °C、减压下保持 16 小时。得到 1.75 克标题化合物。（含水量： 0.28 %）

最后，将本发明鉴于稳定性或吸湿性的功效与盐酸多奈哌齐的无定形物进行比较。本发明提供了如下有利结果：

(1) 稳定性测定

(测量方法)

10 毫克的每种盐酸多奈哌齐多晶型物(I)至(IV)分别取一对样品，置于试管中。它们贮藏在下述条件下，定时测量杂质含量。

条件	贮藏期			
80 °C	1 周	2 周		
60 °C		2 周	1 个月	
40 °C			1 个月	3 个月
- 20 °C	1 周	2 周	1 个月	3 个月

(HPLC 纯度测量的方法和条件)

向每支试管的上述样品中加入 10 毫升下列 HPLC 流动相。在下列条件下测量每份样品的杂质含量。计算两次结果的平均值。

柱 (固相) : Inertsil ODS-II(4.6mm I.D. × 150mm)
 流动相 : CH₃CN/水/70% HClO₄(V/V/V=300:700:1)
 检测器 : UV 271nm
 流速 : 1.0ml/min
 注射体积 : 5ml
 柱温 : 室温

结果:

1) 贮藏在 - 20 °C 下。(参看图 16)

杂质 (%)	0	1 周	2 周	1 个月	3 个月
多晶型物(I)	0.11	0.12	0.12	0.13	0.11
多晶型物(II)	0.09	0.09	0.13	0.10	0.09
多晶型物(III)	0.15	0.14	0.13	0.13	0.15
多晶型物(IV)	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
无定形物	0.12	0.14	0.15	0.15	0.14

2) 贮藏在 40℃ 下。(参看图 17)

杂质 (%)	0	1 个月	3 个月
多晶型物(I)	0.11	0.12	0.13
多晶型物(II)	0.09	0.08	0.08
多晶型物(III)	0.15	0.14	0.15
多晶型物(IV)	0.08	0.08	0.07
无定形物	0.12	0.20	0.45

3) 贮藏在 60℃ 下。(参看图 18)

杂质 (%)	0	2 周	1 个月
多晶型物(I)	0.11	0.12	0.13
多晶型物(II)	0.09	0.12	0.09
多晶型物(III)	0.15	0.14	0.14
多晶型物(IV)	0.08	0.09	0.13
无定形物	0.12	0.30	0.39

4) 贮藏在 80℃ 下。(参看图 19)

杂质 (%)	0	1 周	2 周
多晶型物(I)	0.11	0.12	0.19
多晶型物(II)	0.09	0.20	0.22
多晶型物(III)	0.15	0.14	0.14
多晶型物(IV)	0.08	0.09	0.19
无定形物	0.12	2.02	3.29

从上述结果可明显看出, 多晶型物(I)至(IV)的耐热稳定性优于无定形物。

(2) 吸湿性测定

(测量方法)

在 25℃ 下, 将多晶型物(I)至(IV)贮藏在具有下列相对湿度的大气压下。按照日本药典介绍的一般方法 (Karl Fischer 法) 测量含水量。

结果 (参看图 20)

含水量 (%)

相对湿度 (%)	多晶型物				
	(I)	(II)	(III)	(IV)	无定形物
起始	4.34	0.26	0.11	12.87	2.03
10.6	4.54	0.28	0.15	10.70	4.09
22.2	4.75	0.29	0.14	10.60	4.78
31.0	5.07	0.32	0.26	10.77	5.61
42.8	5.25	0.39	0.13	11.03	7.80
51.0	5.38	0.43	0.15	11.28	9.29
61.8	5.49	0.40	0.18	11.40	12.01
75.0	5.65	1.73	0.15	11.62	13.89
84.0	5.64	13.70	0.16	11.72	13.74
93.0	5.76	13.99	0.15	11.84	14.51
96.6	5.88	14.18	0.17	11.80	14.53
100.0	10.37	15.93	9.71	12.26	15.44

上述结果中,多晶型物(I)至(IV)分别在相对湿度直至 96.6 %、 75.0 %、 96.6 %、 100 % 时不表现出吸湿性。无定形的盐酸多奈哌齐在相对湿度为 10.6 % 及以上表现出吸湿性。这些实验结果说明,盐酸多奈哌齐的多晶型物(I)至(IV)具有突出的热稳定性和较低的吸湿性。

88.12.06

说明书附图

图 1

0 - 3.5E + 03 cps

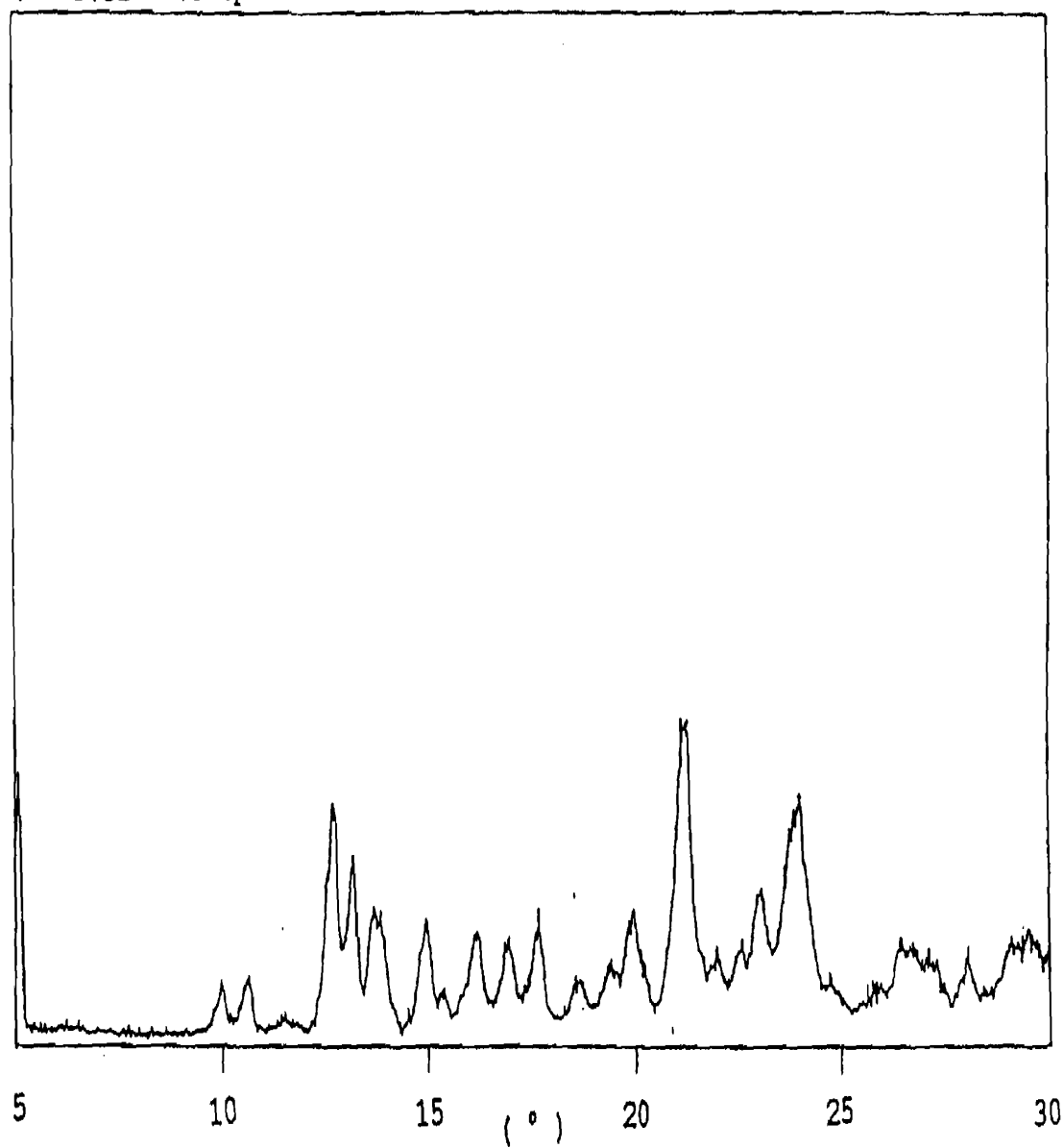
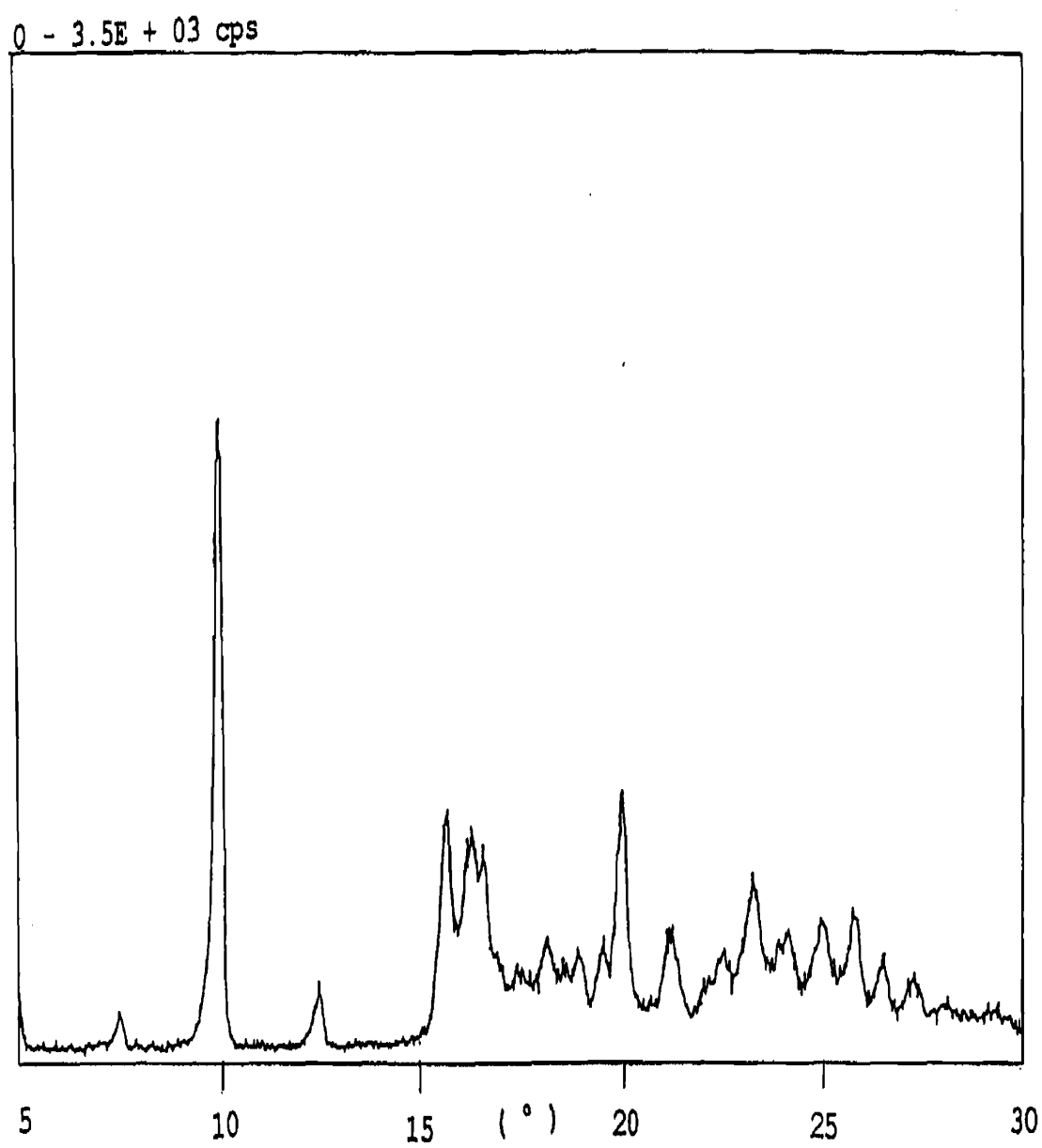


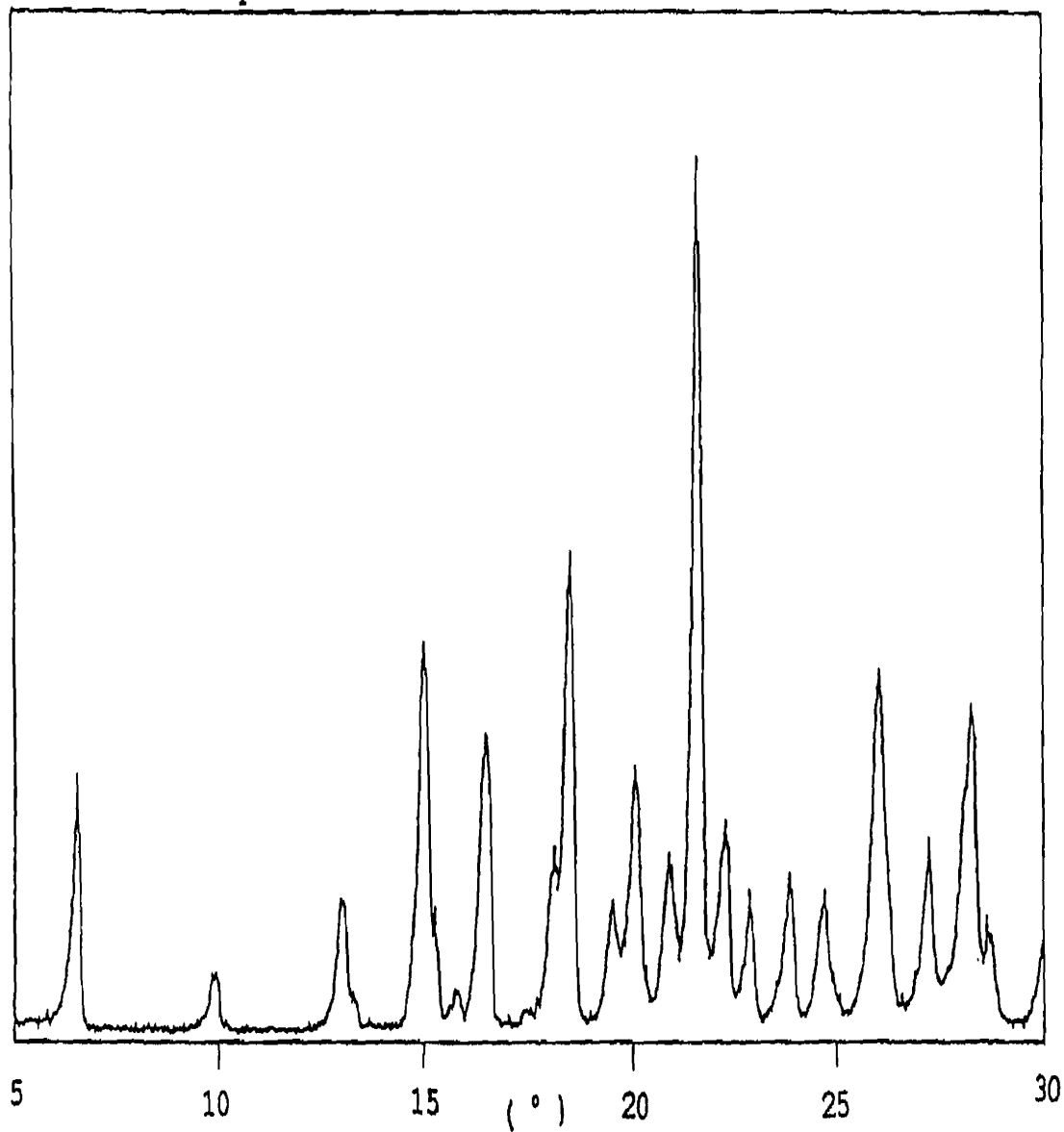
图 2



8809

图 3

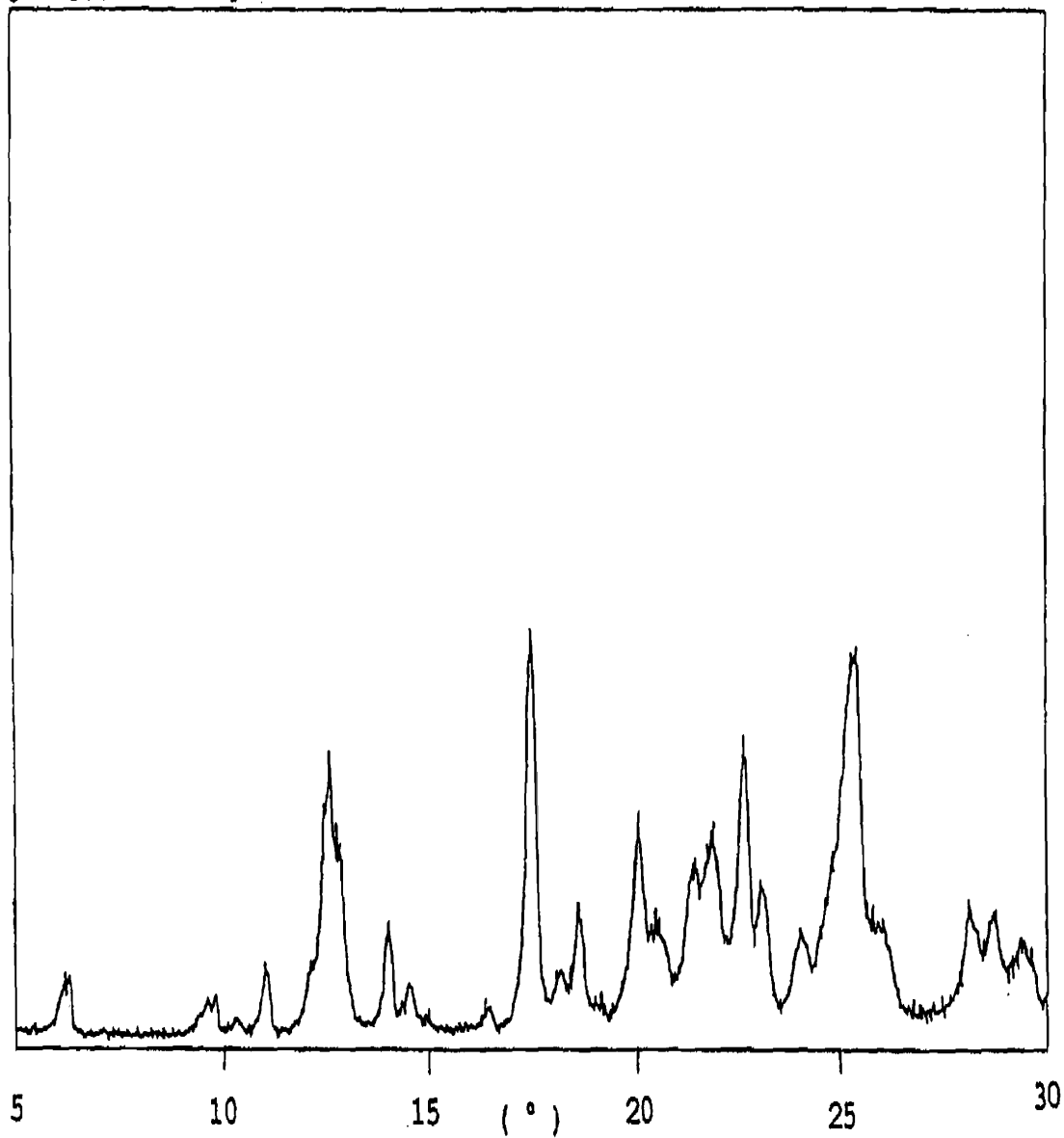
0 - 3.5E + 03 cps



8
5
9

图 4

0 - 3.5E + 03 cps



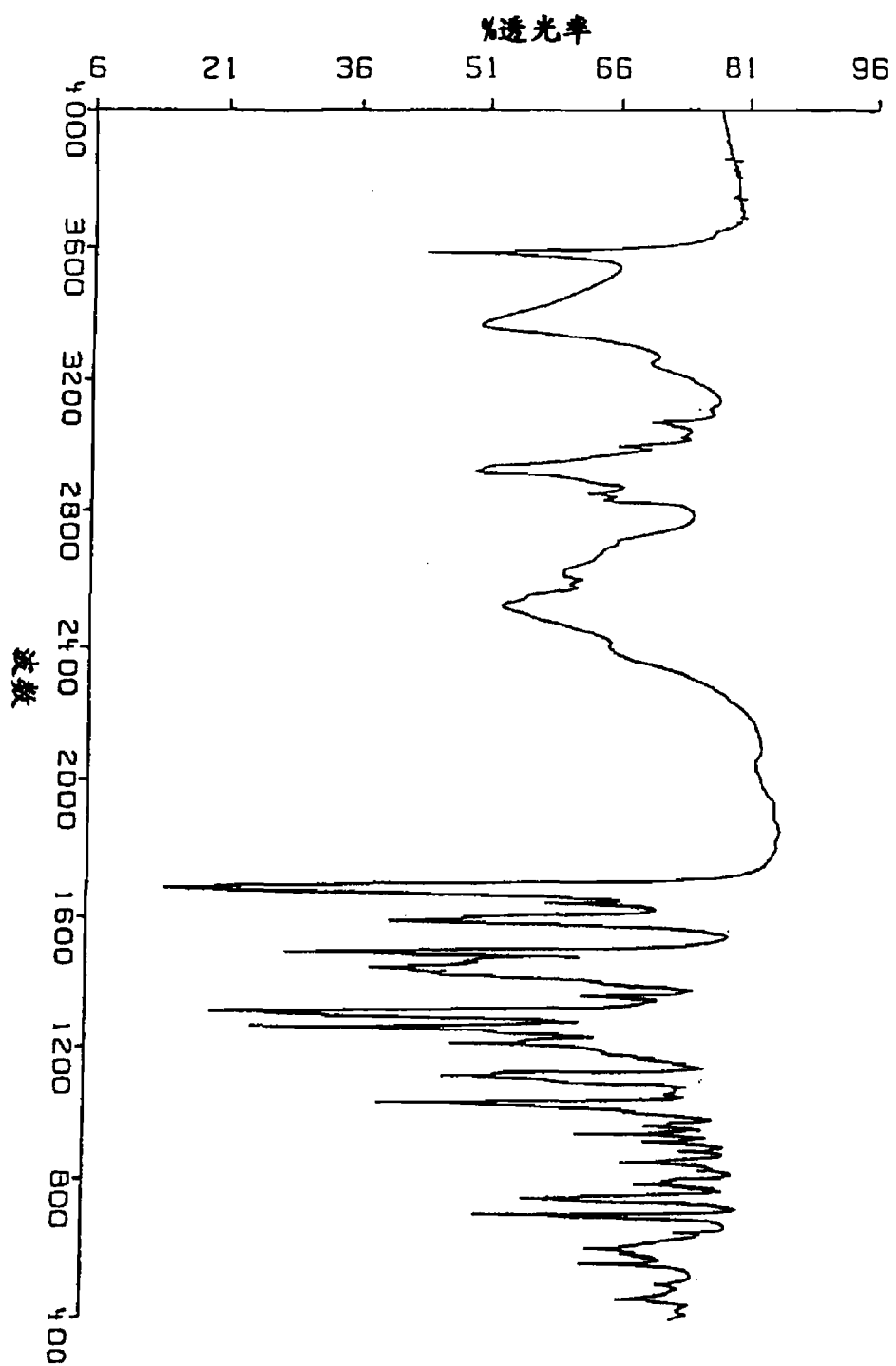


图 6

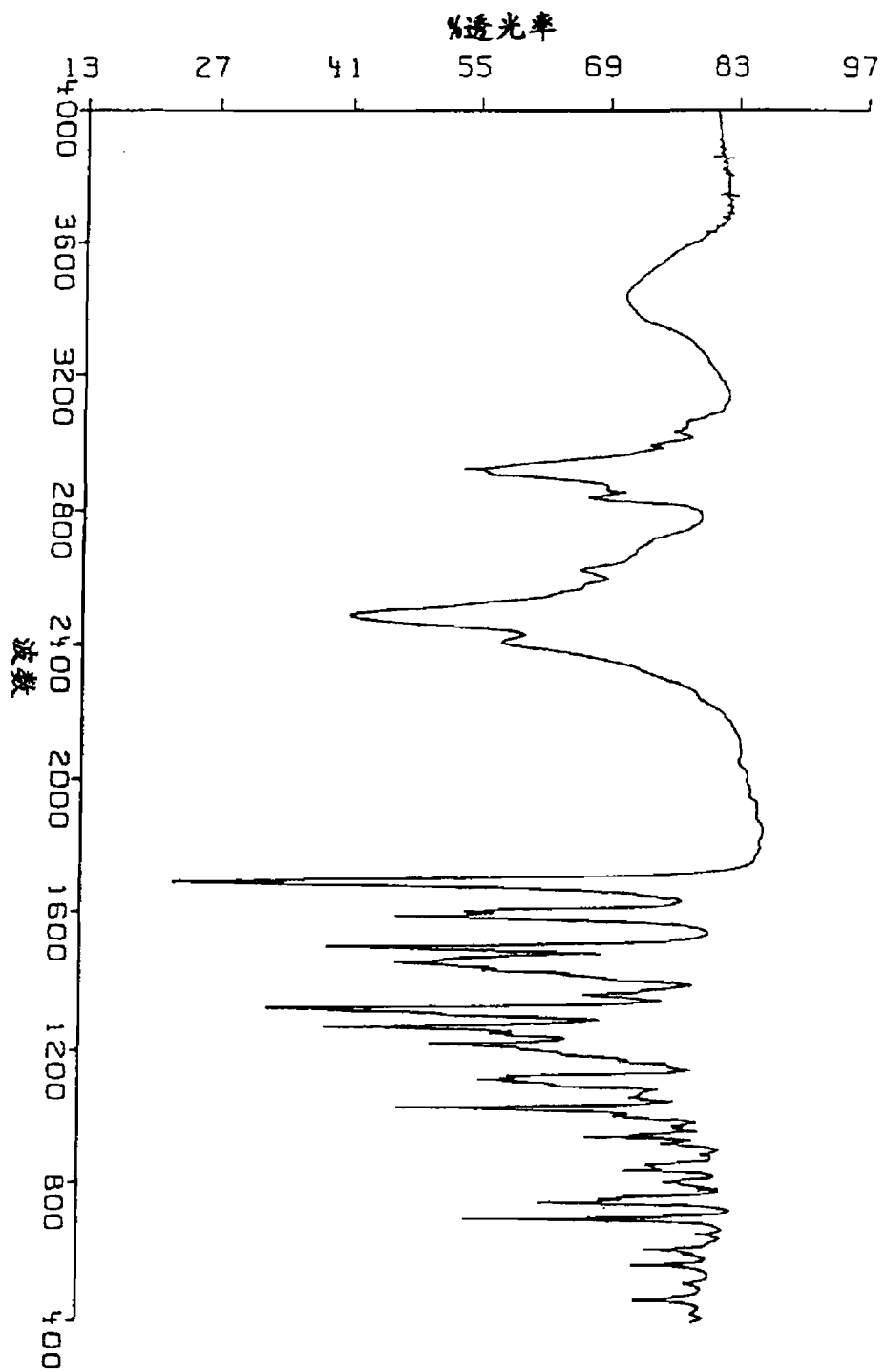


图 7

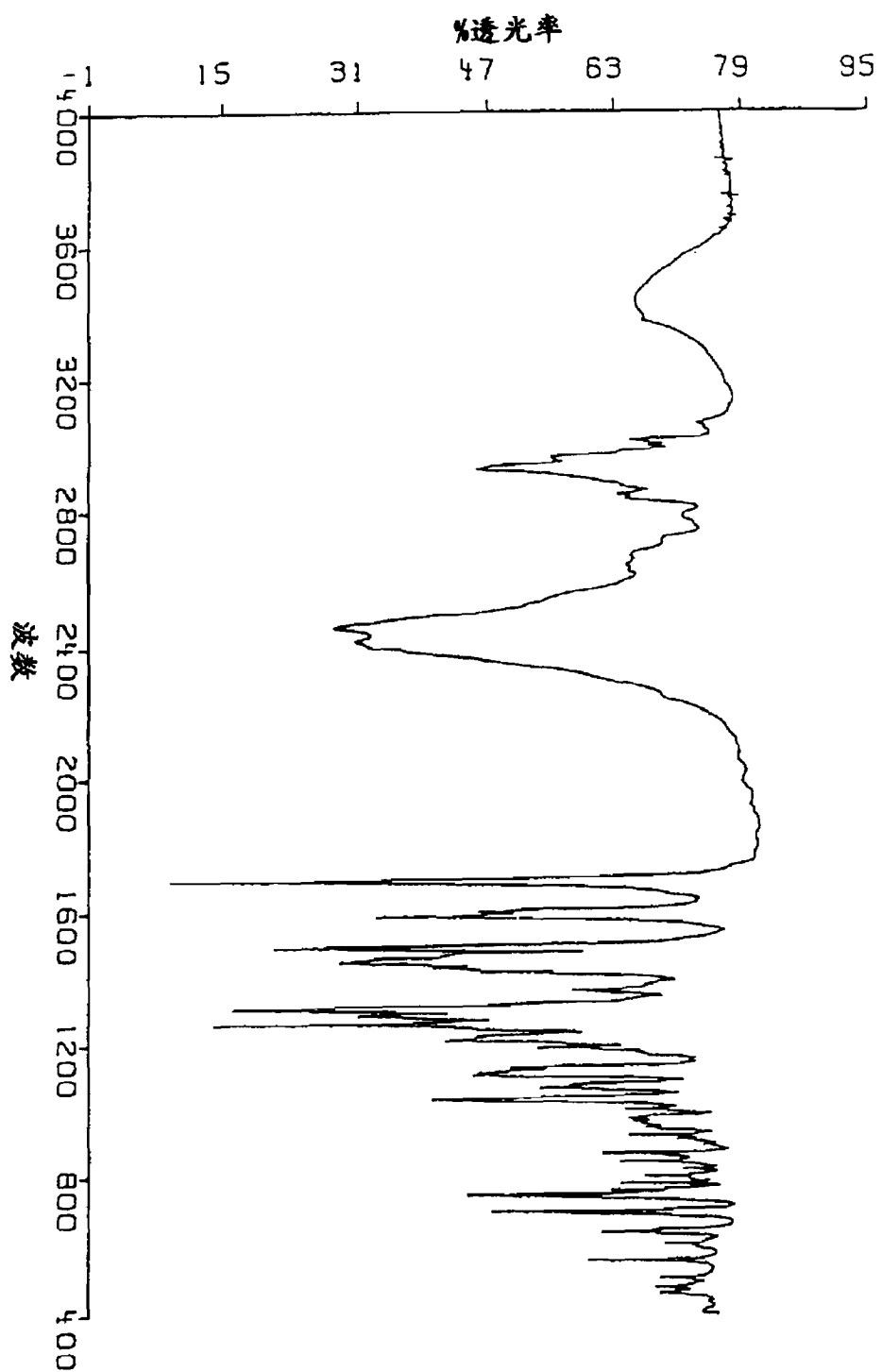


图 8

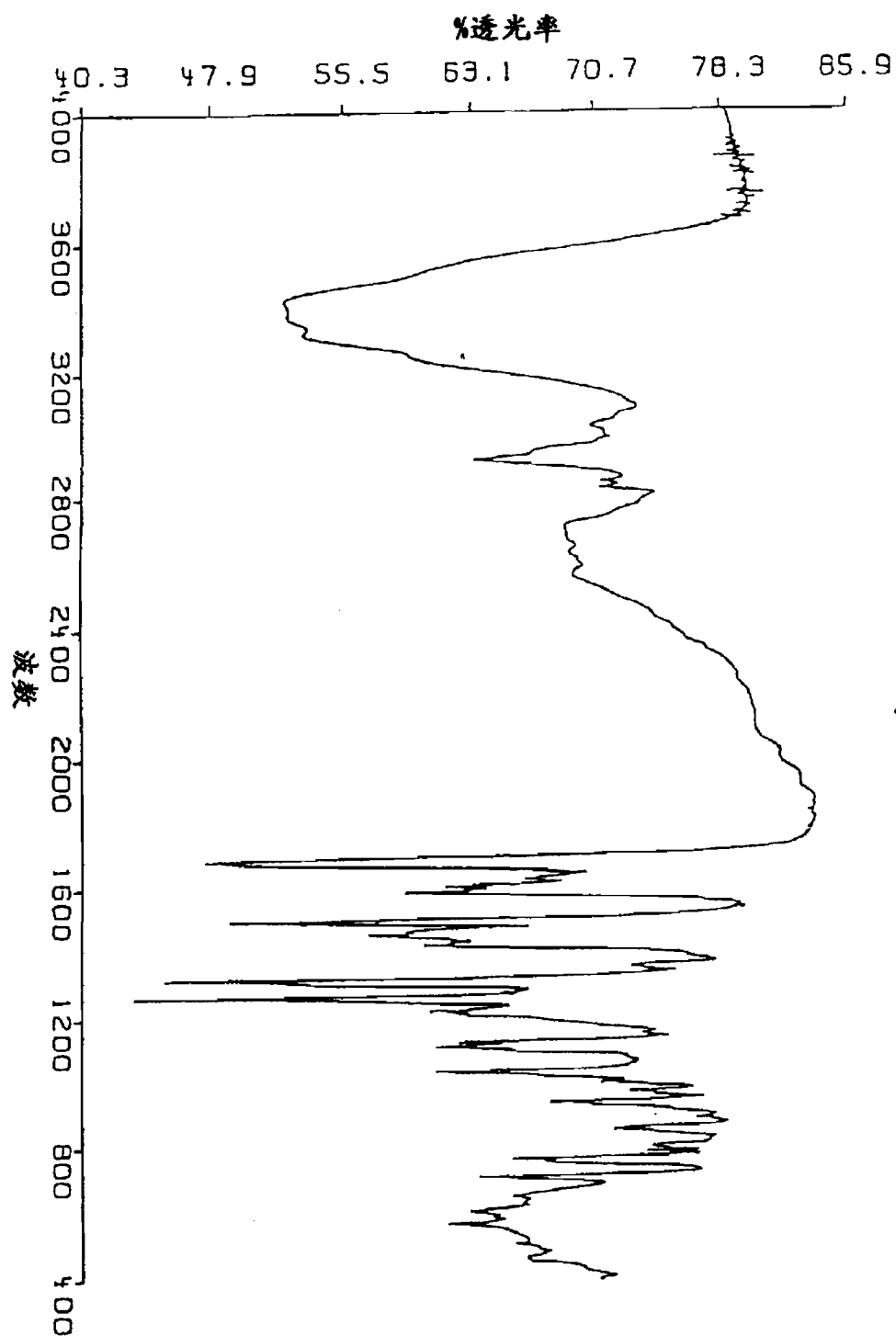


图 9

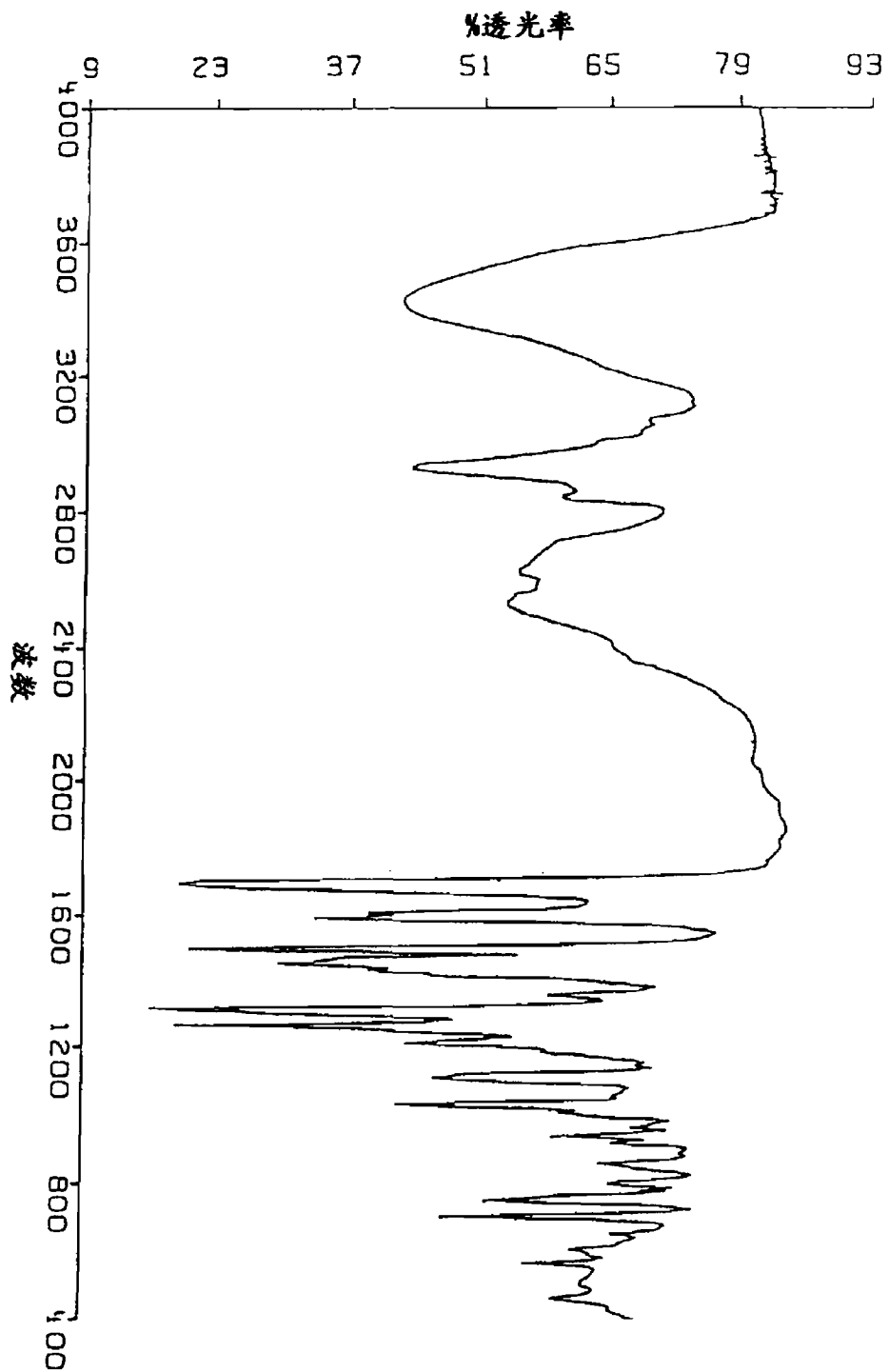


图 10

图 11

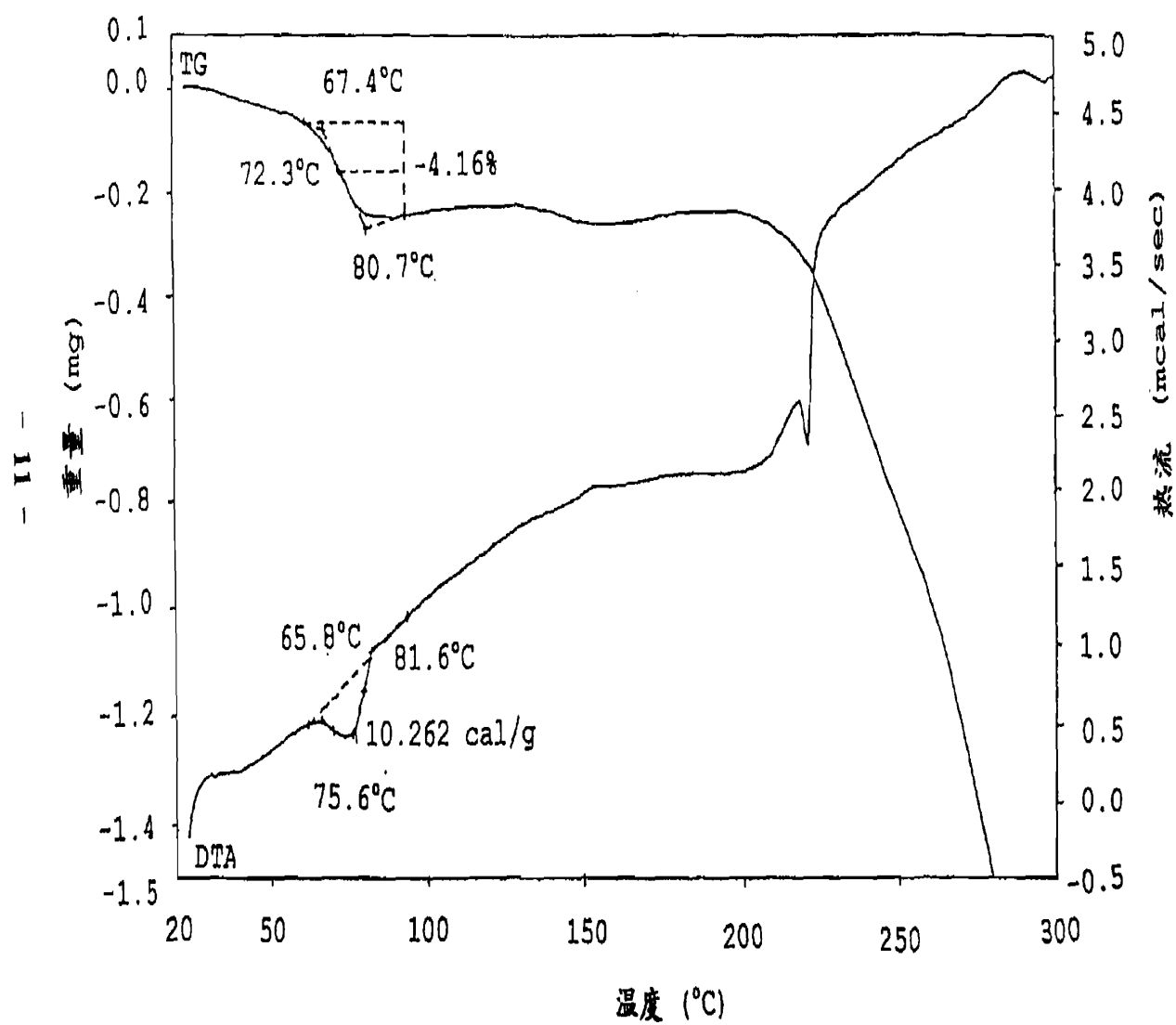


图 12

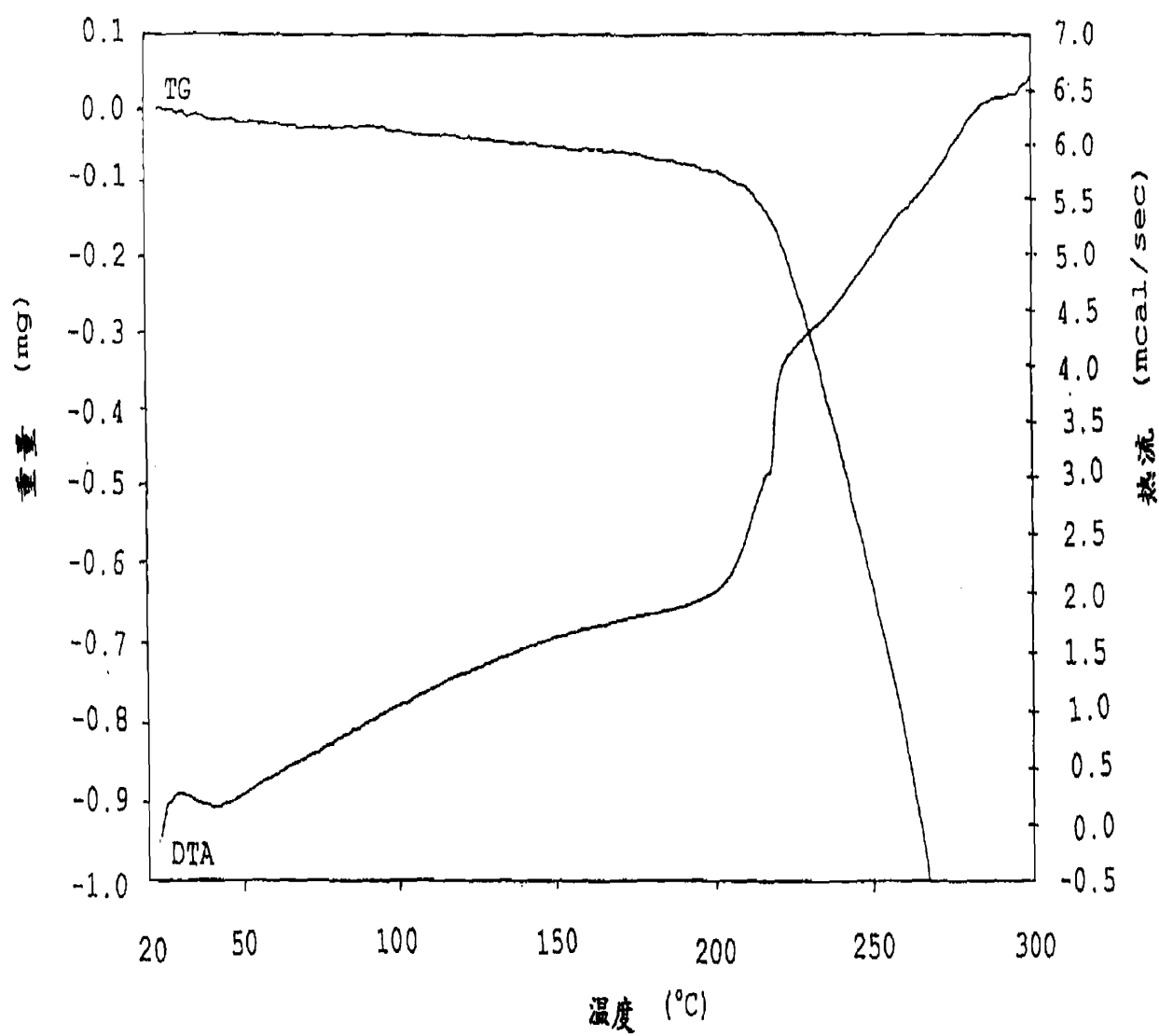


图 13

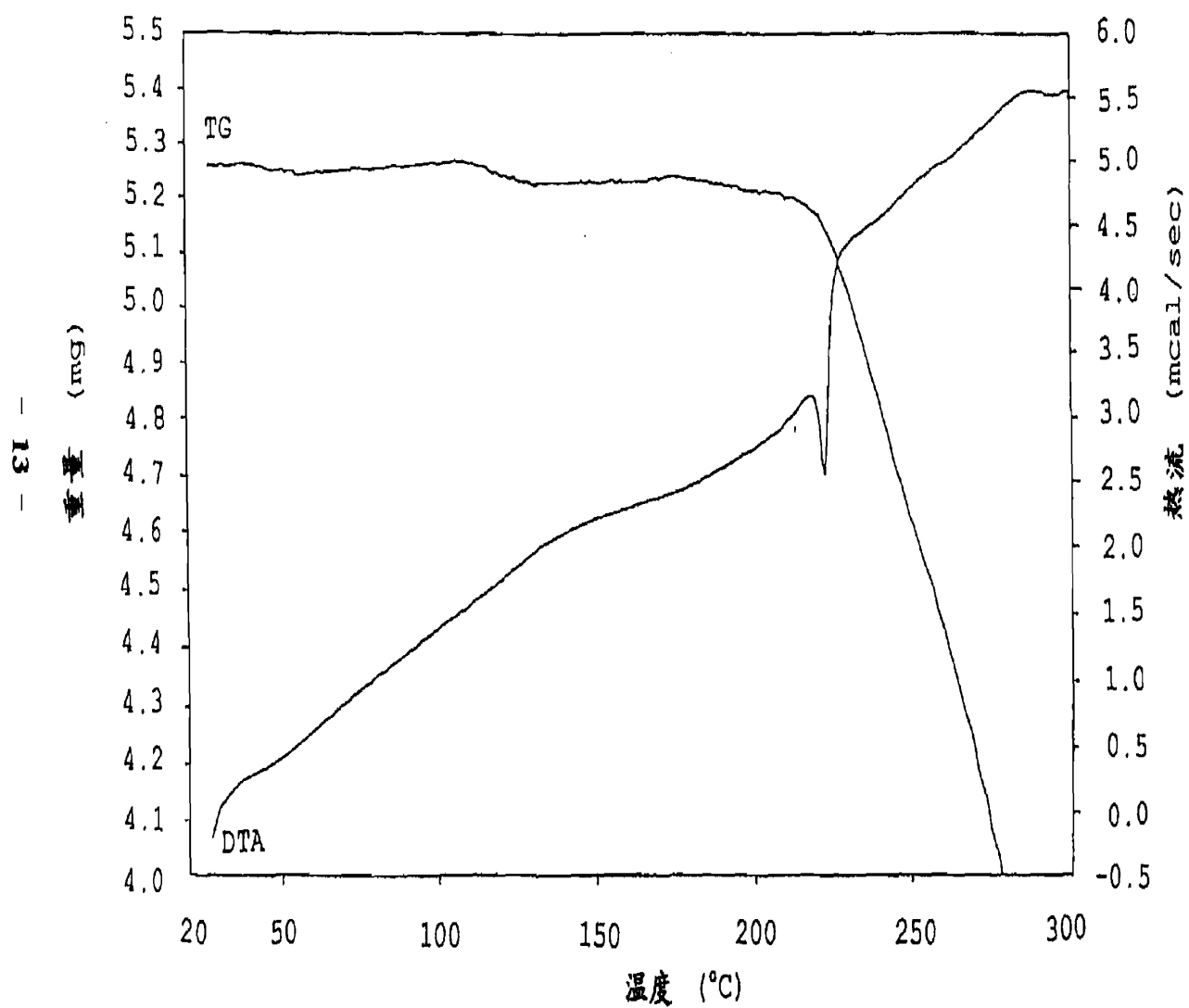


图 14

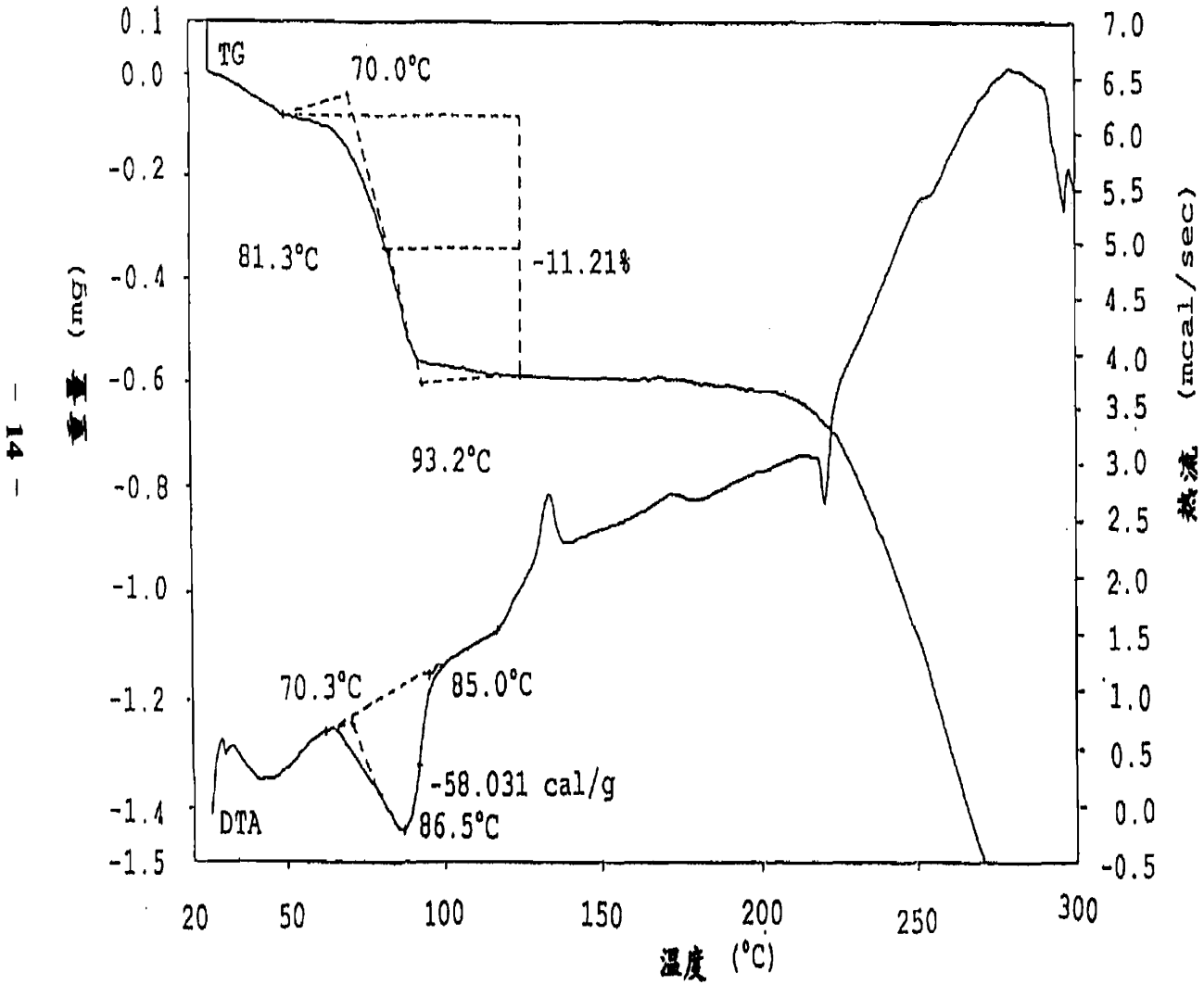


图 15

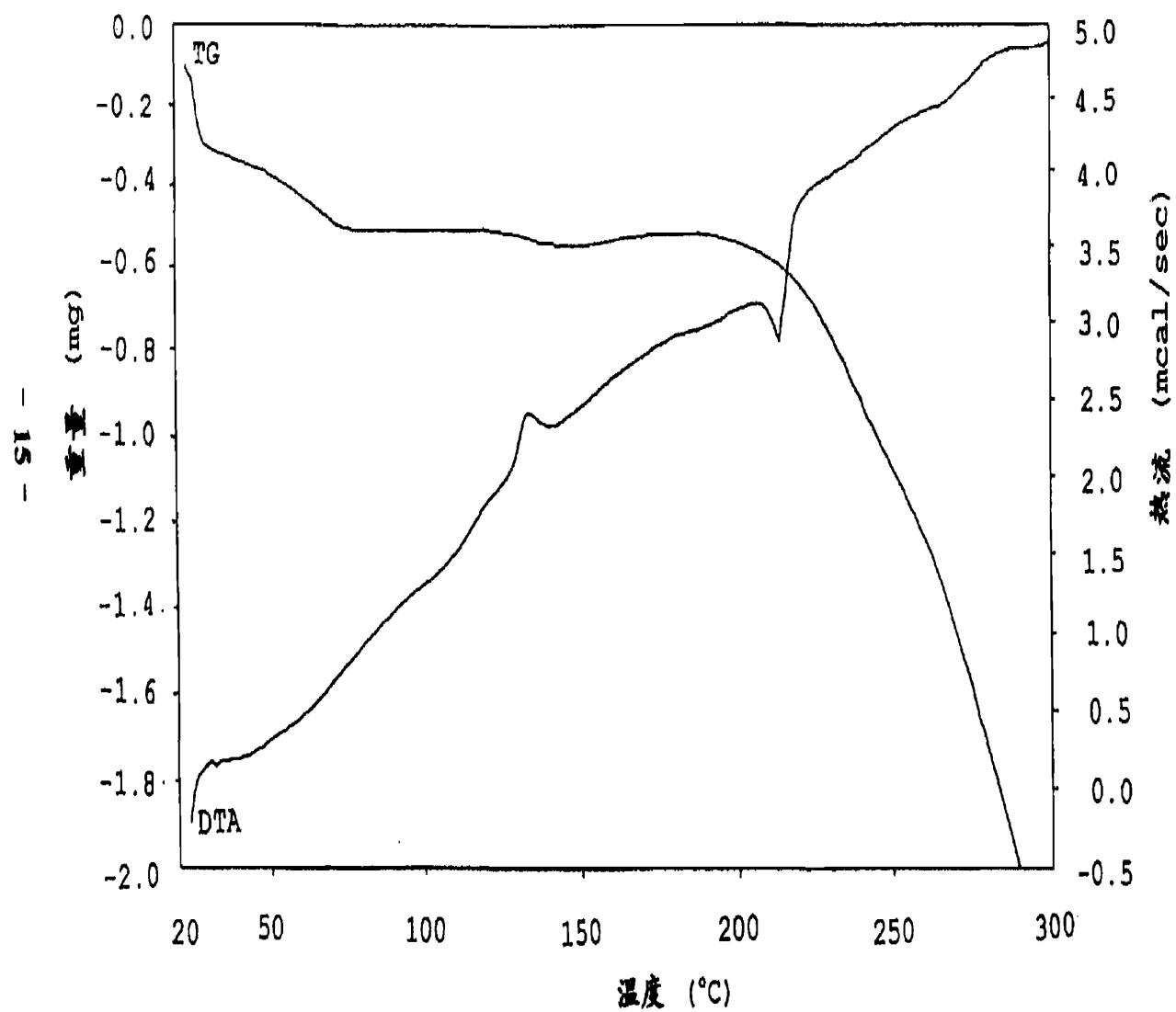


图 16

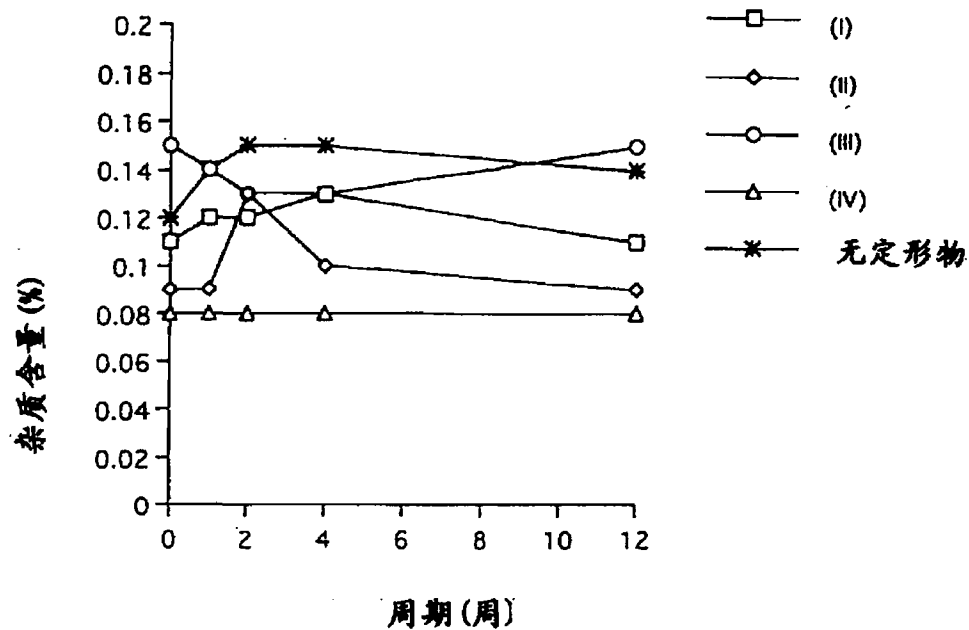


图 17

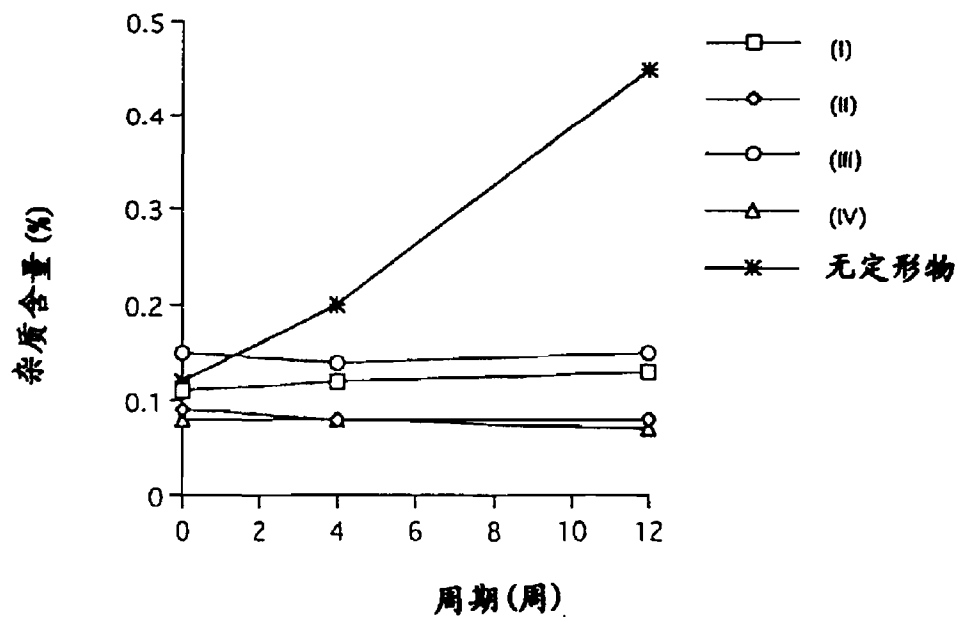


图 18

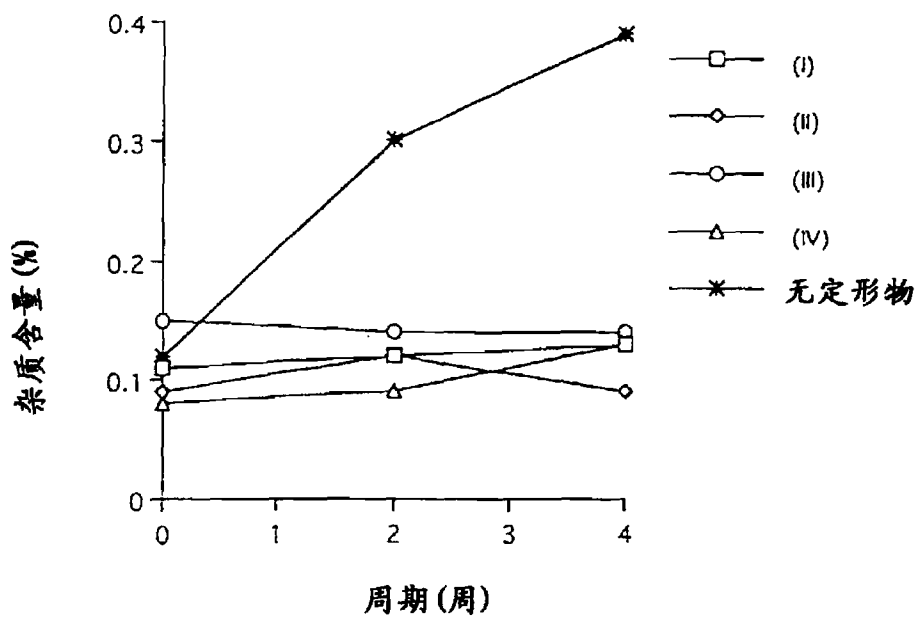


图 19

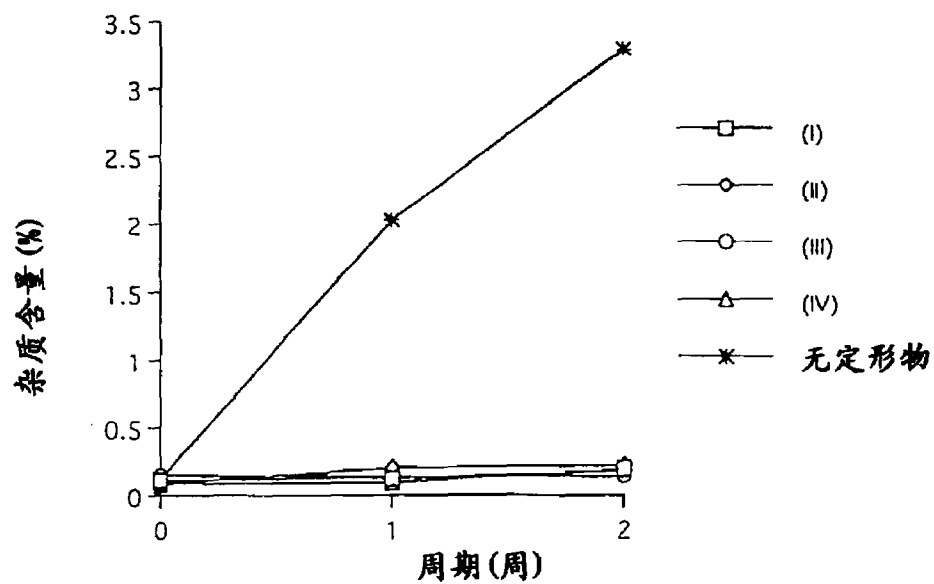


图 20

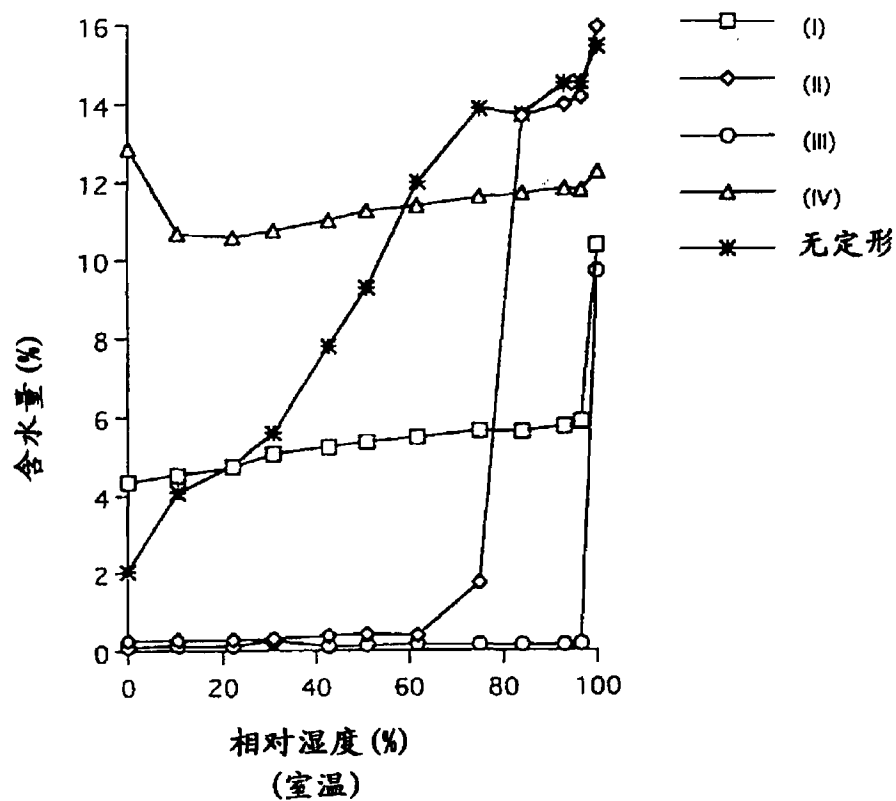
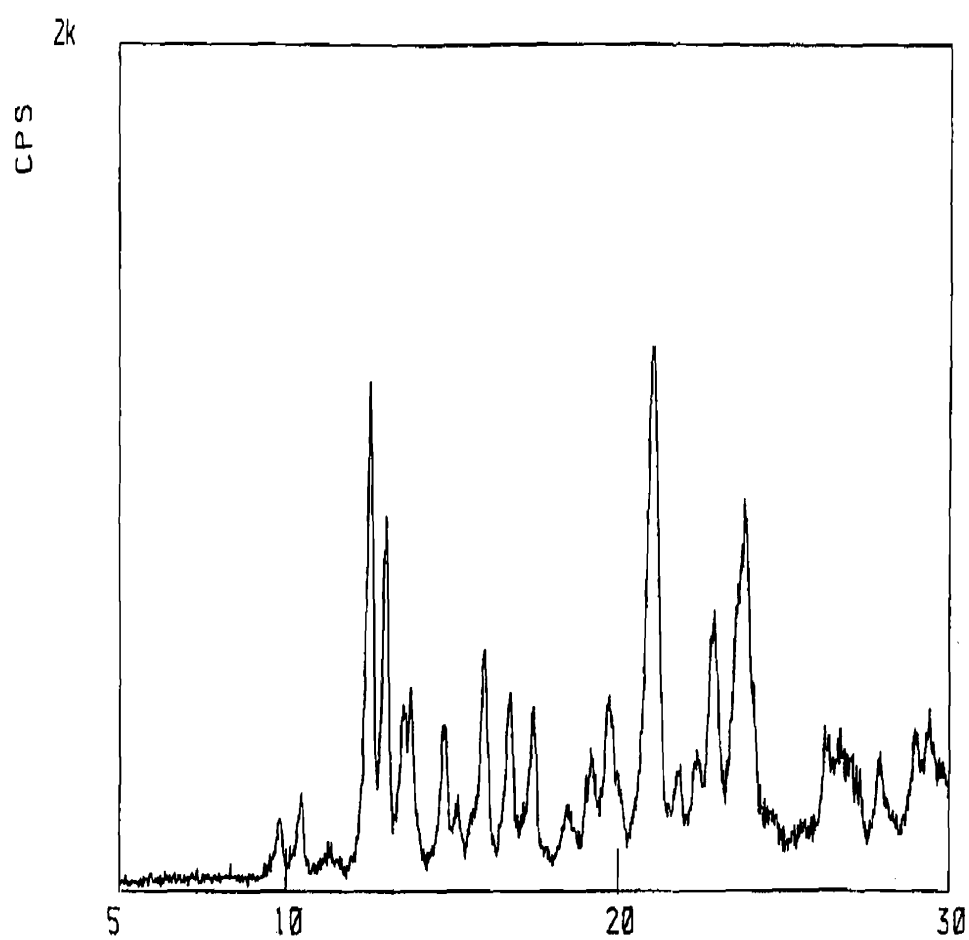


图 21



CPS
2k

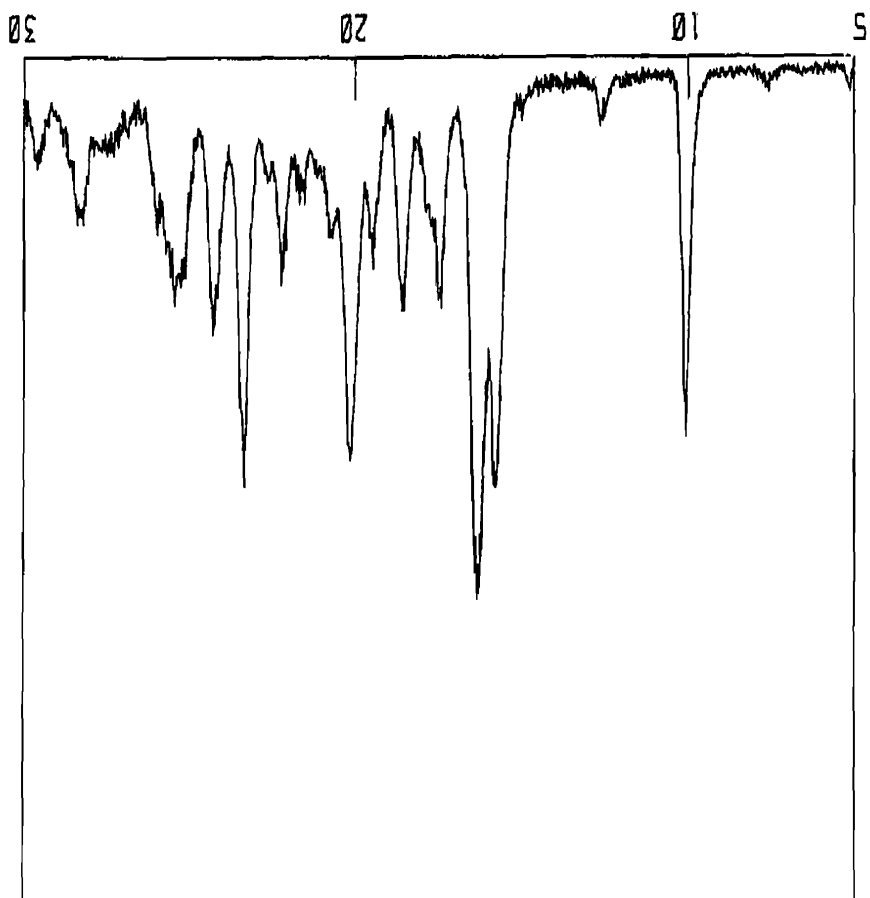


图 22

图 23

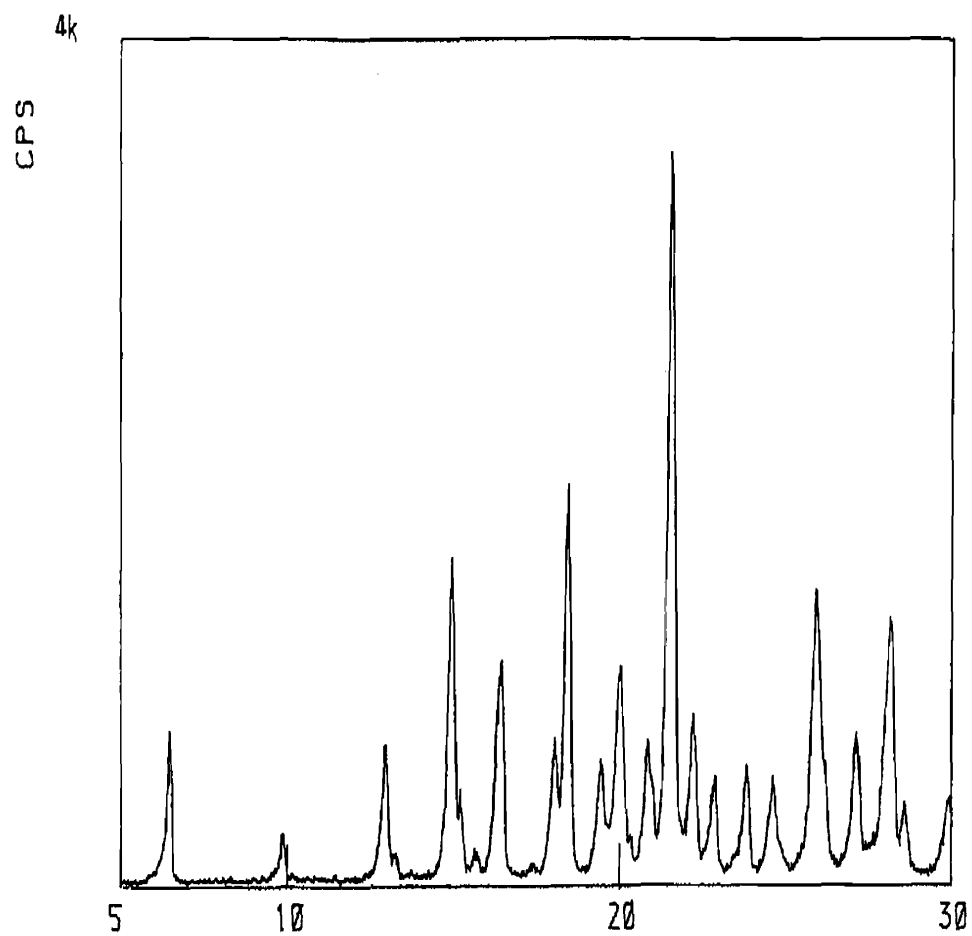


图 24

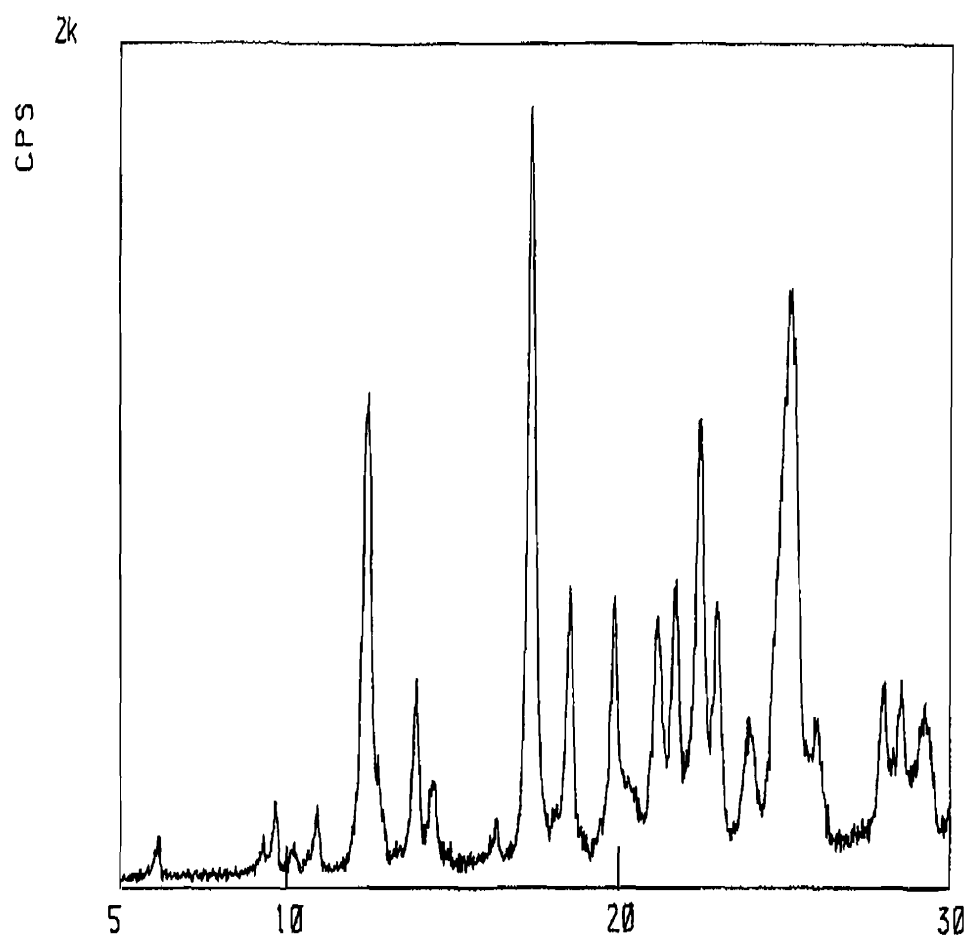
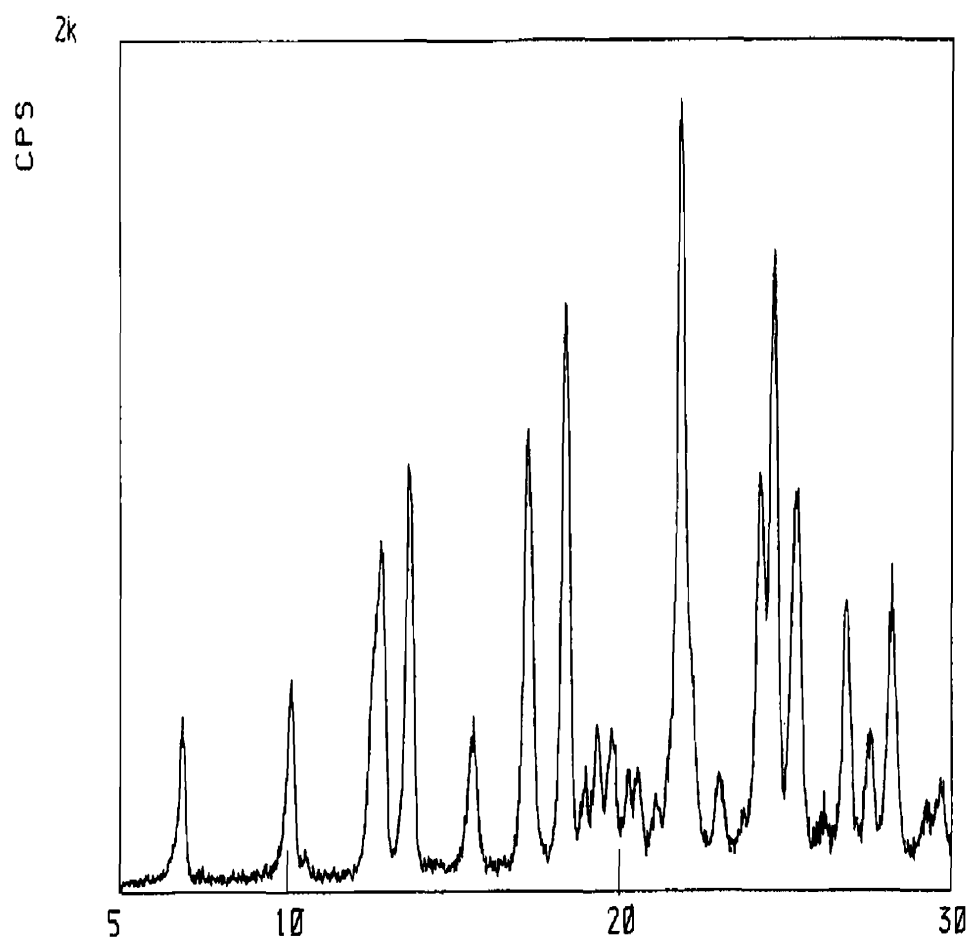


图 25



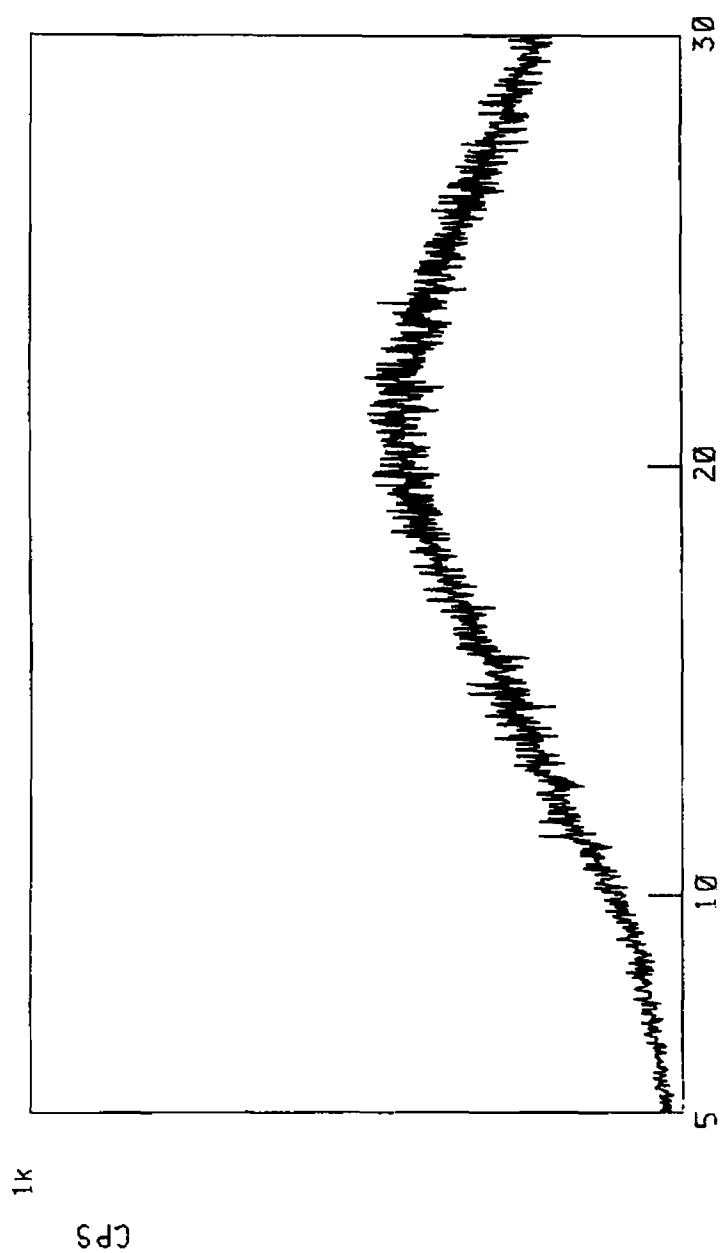


图 26



图 28

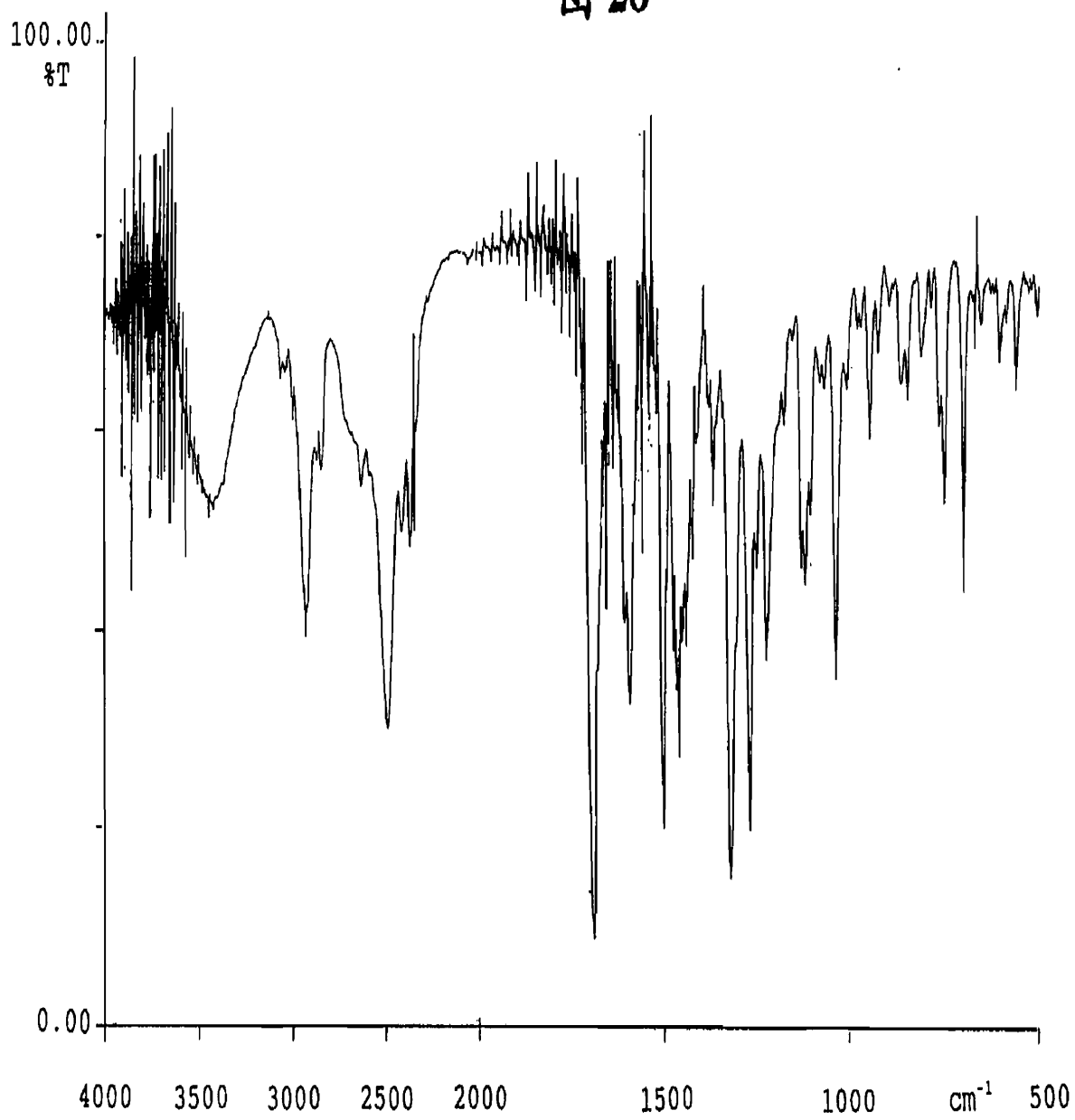


图 29

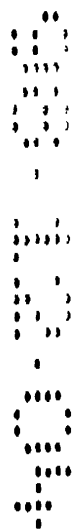
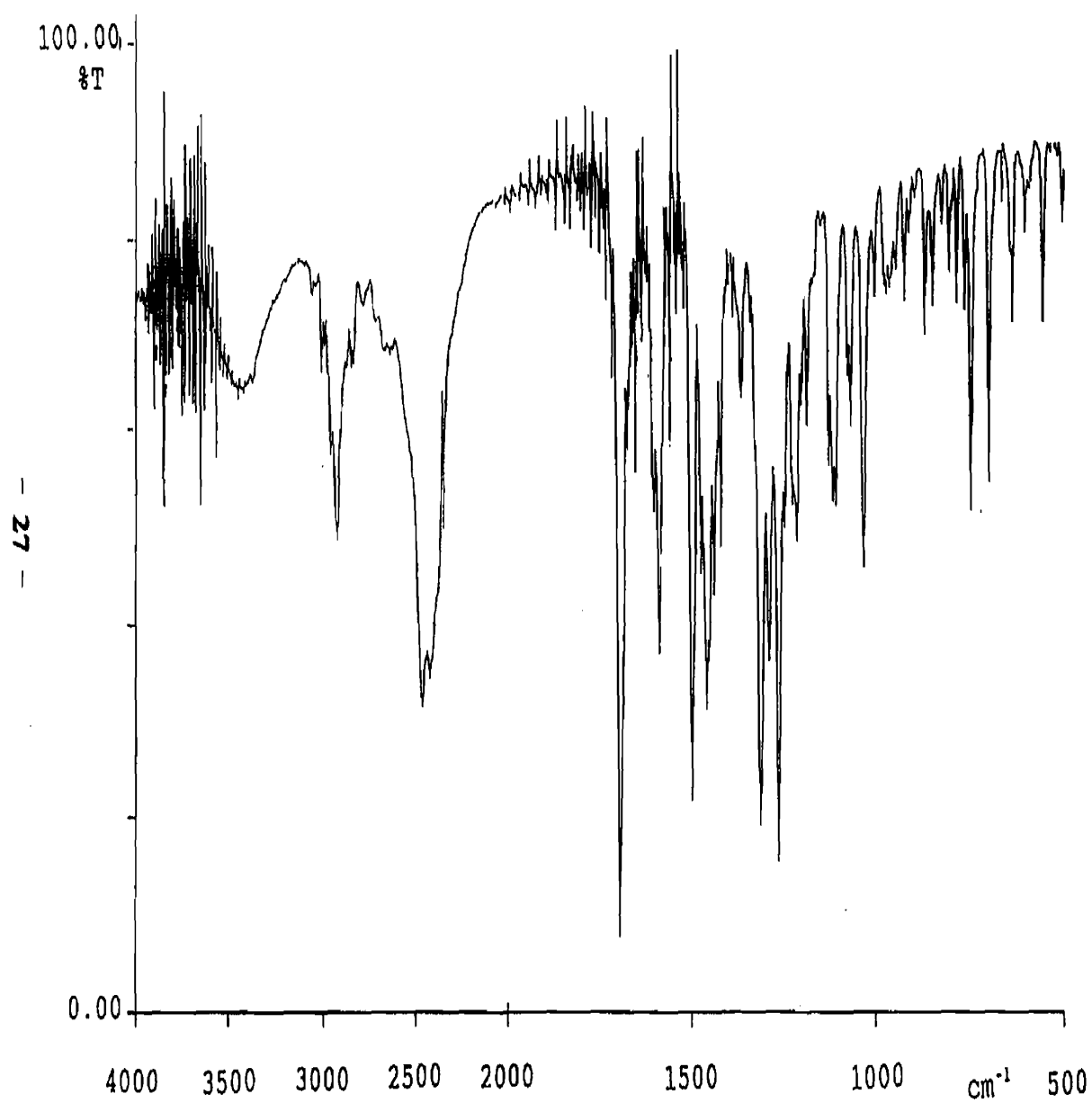


图 30

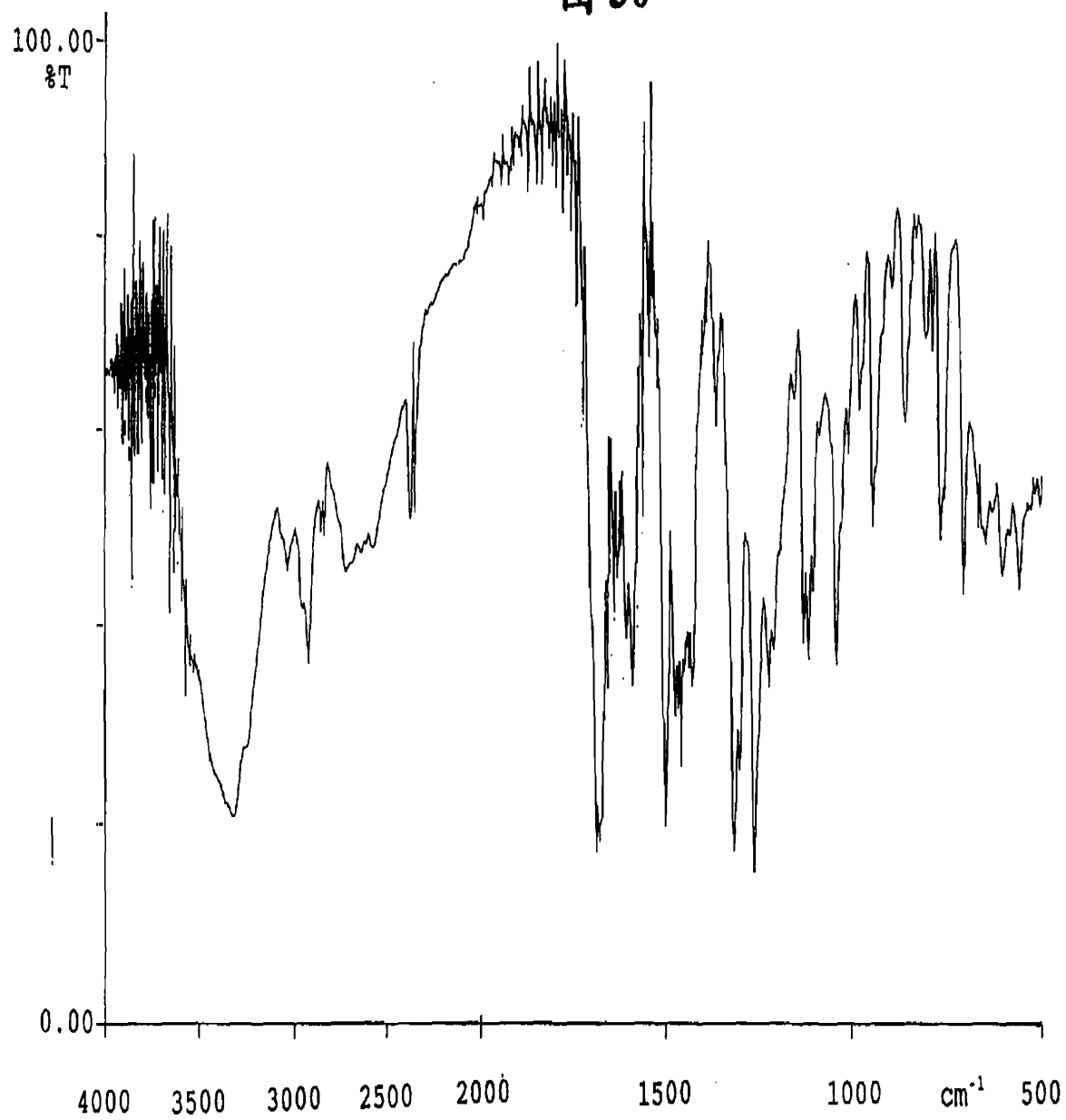


图 31

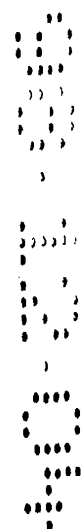
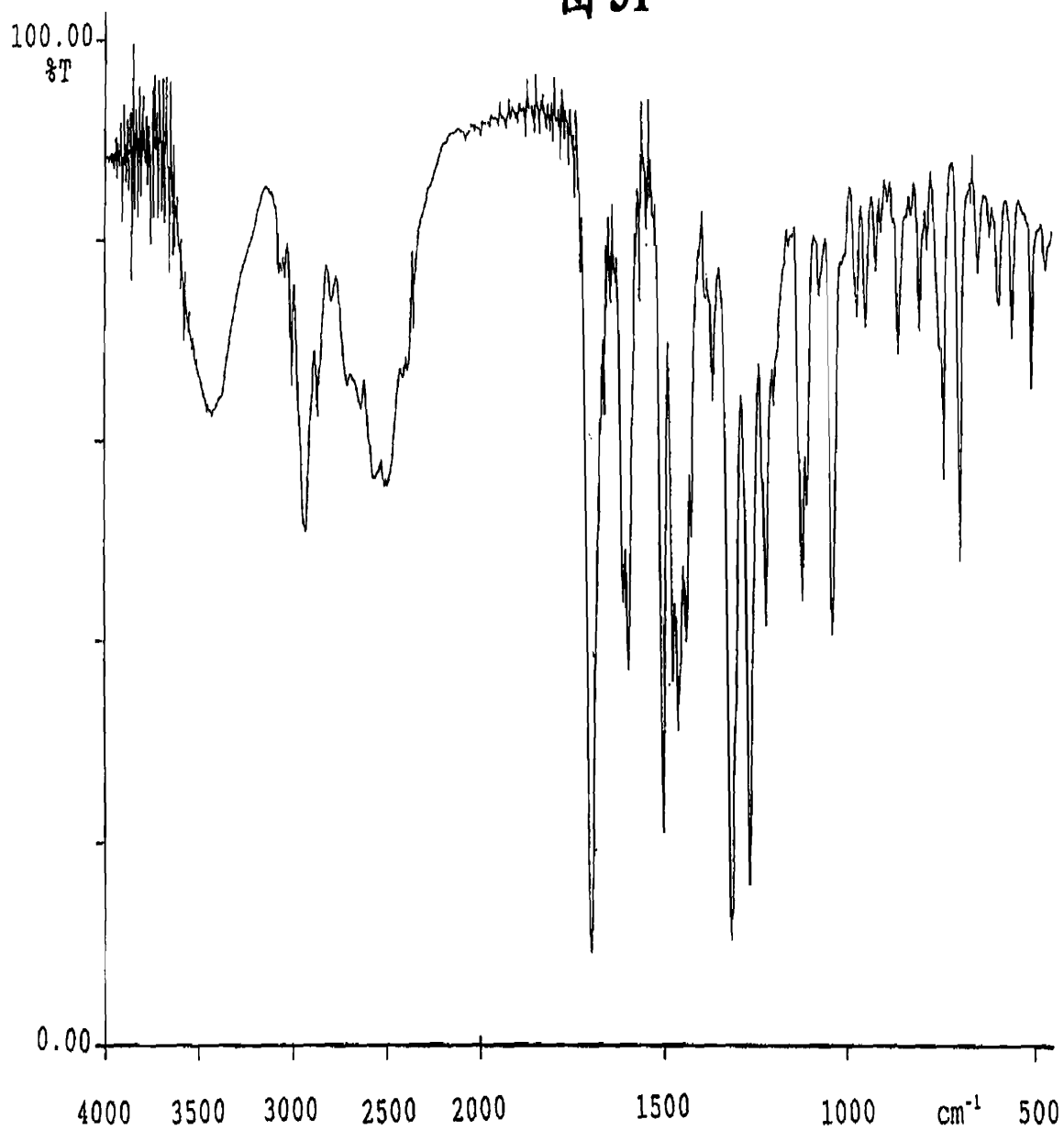


图 32

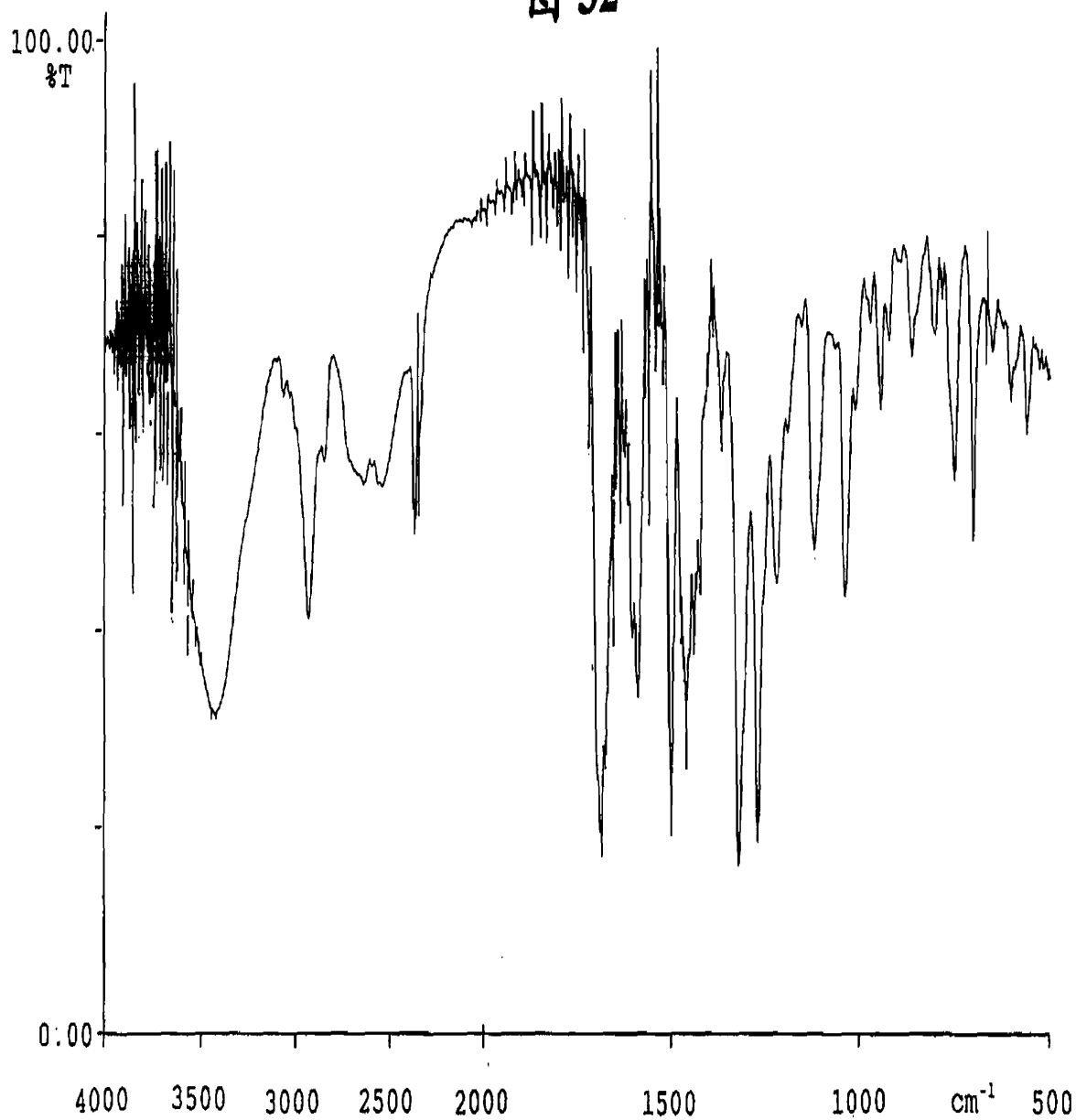


图 33

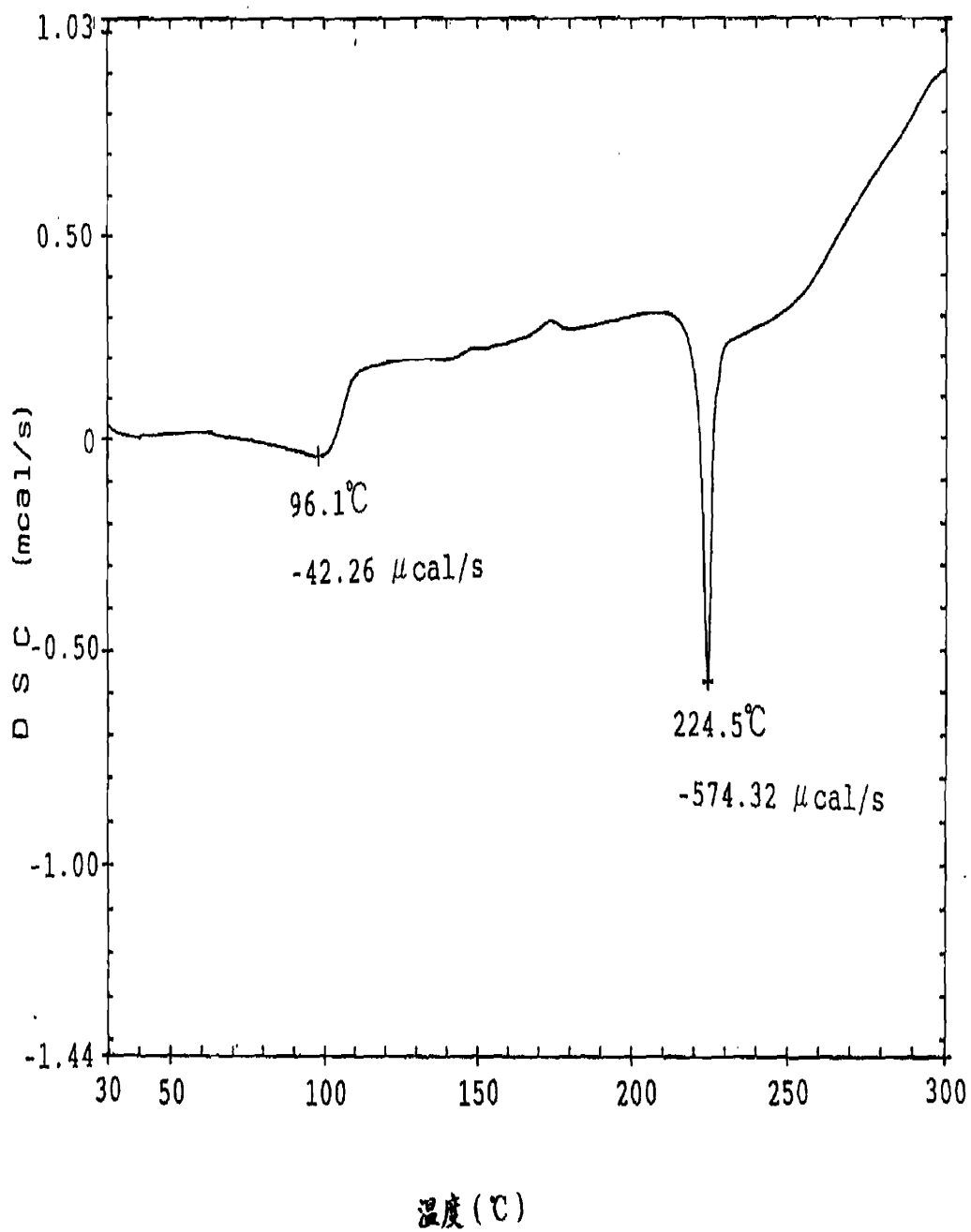


图34

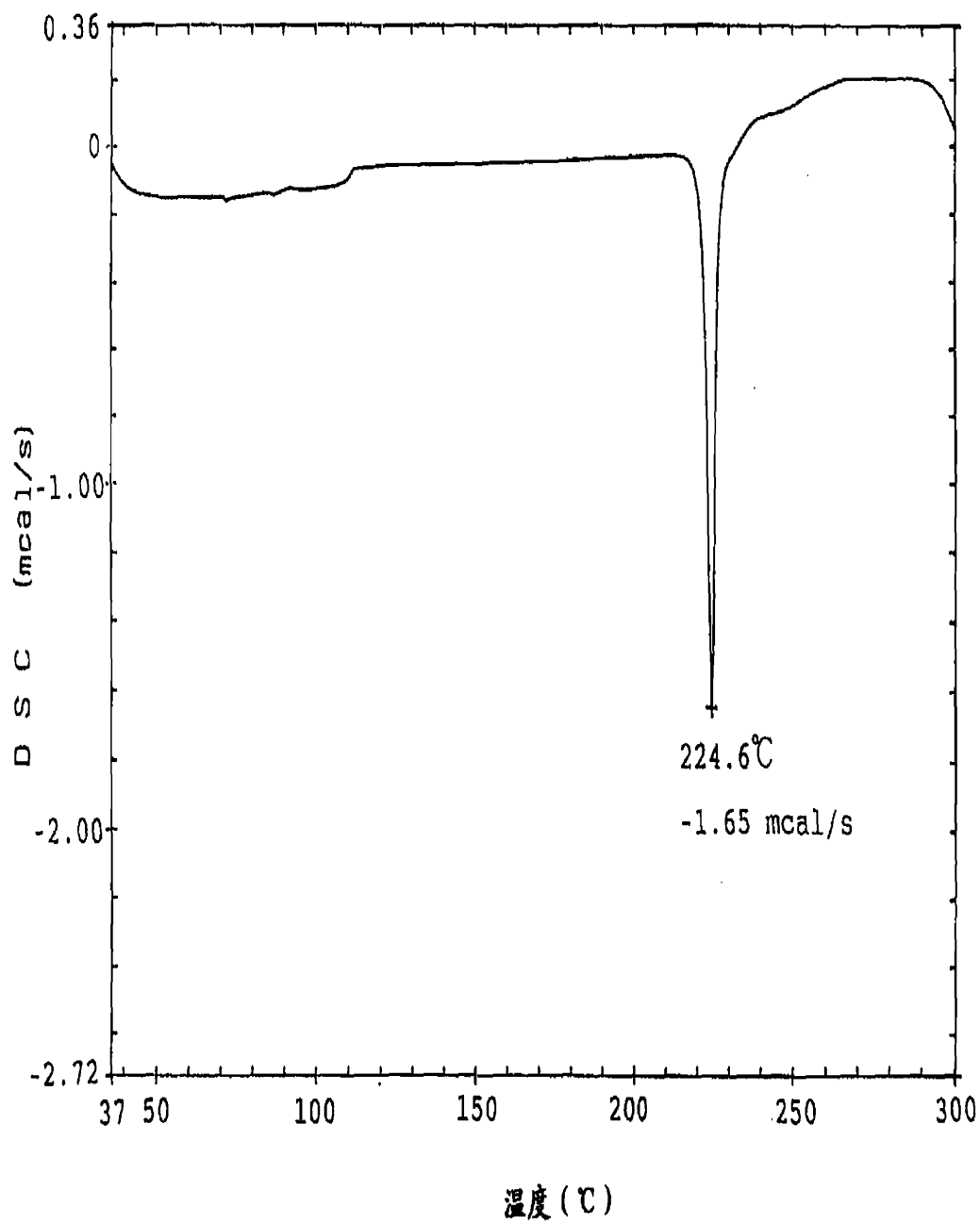


图 35

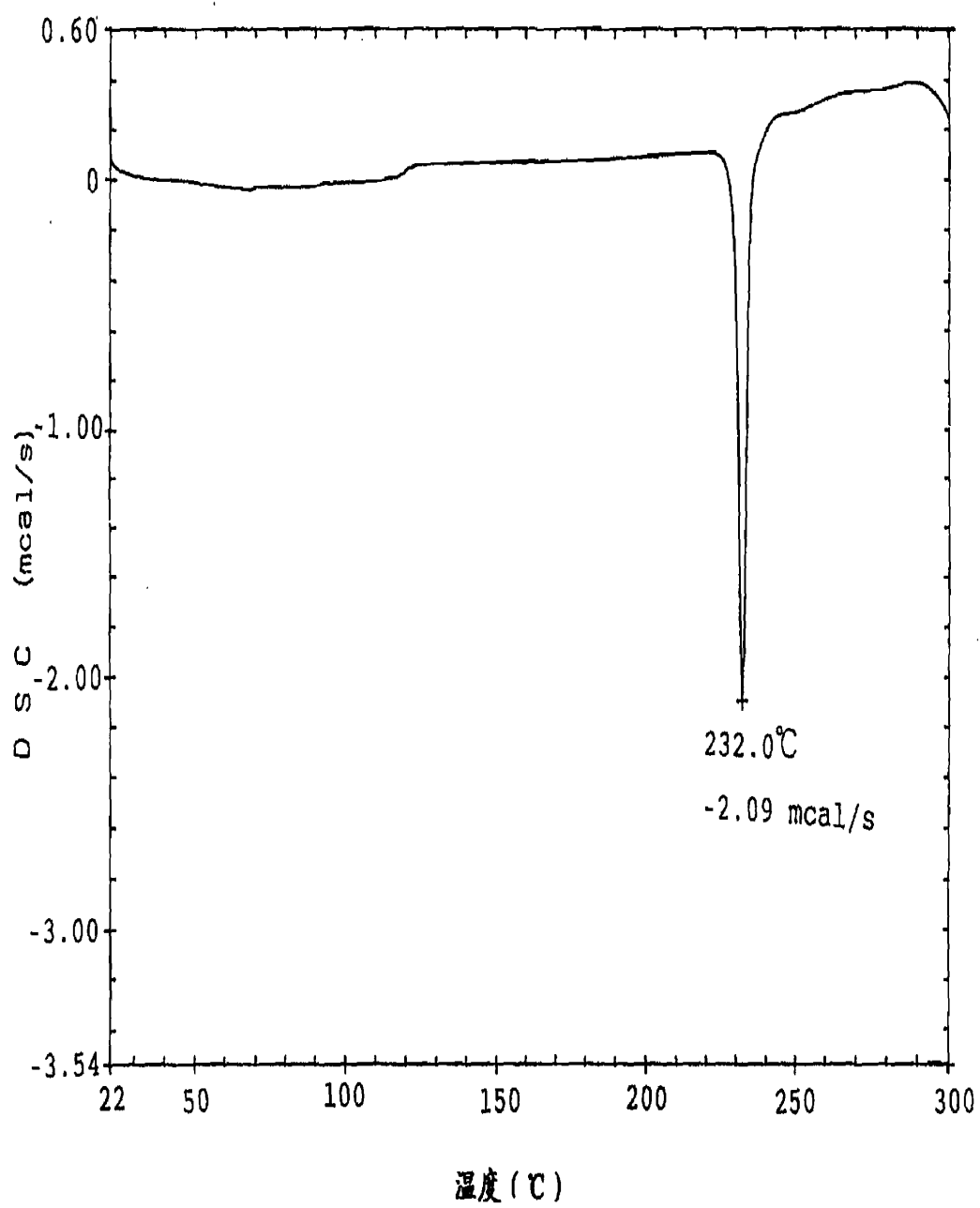


图 36

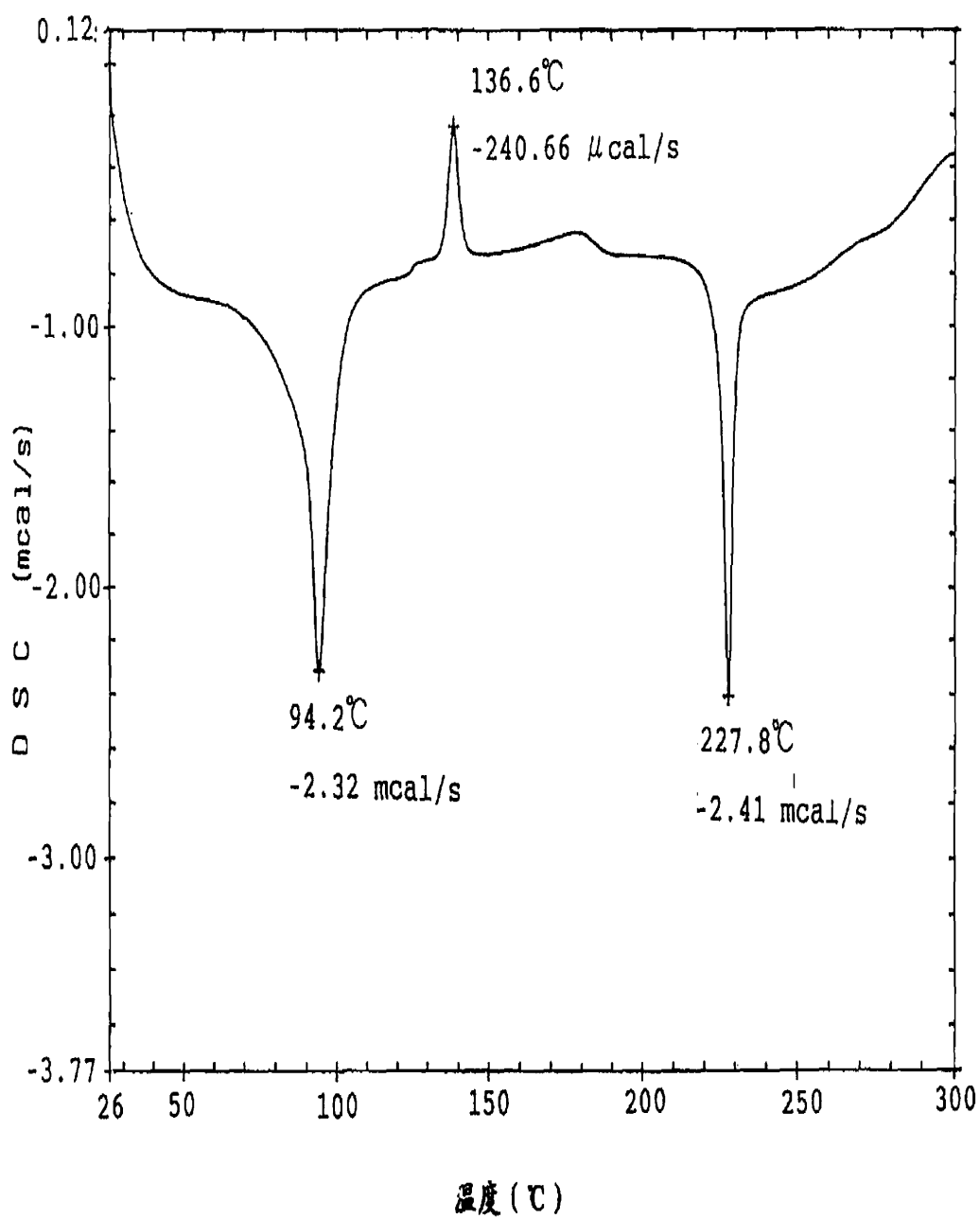


图 37

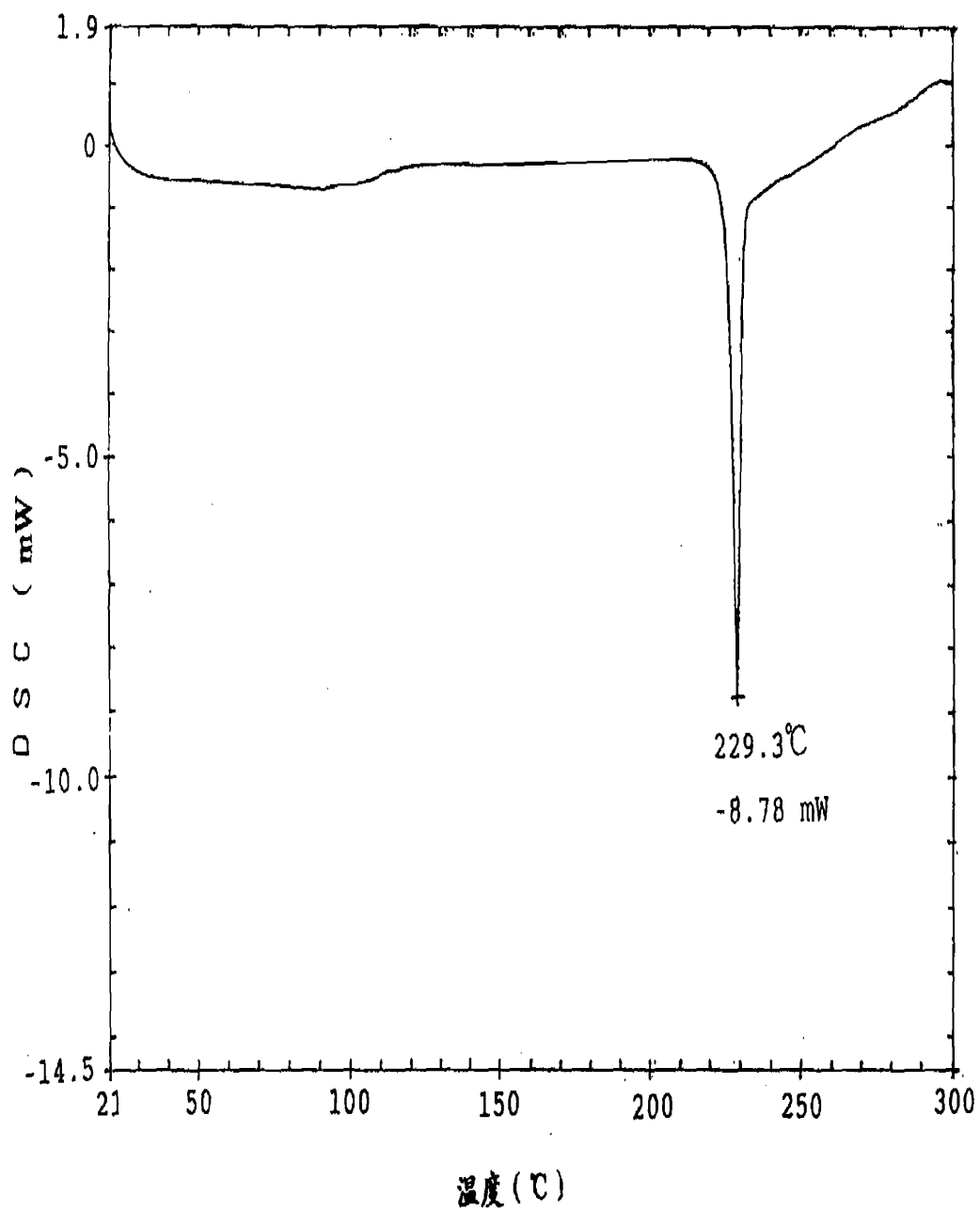


图 38

